

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ В УКРАЇНІ**  
**Волинський національний університет імені Лесі Українки**  
**Біологічний факультет**  
*Кафедра фізіології людини і тварин*

**Швайко С.Є., Пикалюк В.С., Дмитроца О.Р.,**  
**Шевчук Т.Я., Поручинська Т.Ф., Поручинський А.І., Комшук Т.С.**

***ЗАЛОЗИ ВНУТРІШНЬОЇ СЕКРЕЦІЇ ТА***  
***ОБМІН РЕЧОВИН***

*Конспект лекцій*

**Луцьк - 2009**

**УДК 612.4(073.8)**  
**ББК 28. 864.3я73**  
**З–24**

*Рекомендовано до друку вченою радою  
Волинського національного університету імені Лесі Українки  
(протокол № 2 від 25 вересня 2008 р.)*

**Рецензенти:**

**Білецька М.Г.**, кандидат біологічних наук, доцент кафедри зоології Волинського національного університету імені Лесі Українки.

**Бєлікова Н.О.**, кандидат біологічних наук, доцент, завідувач кафедри фізичної реабілітації Луцького інституту розвитку людини “Україна”.

**З–24 Залози внутрішньої секреції та обмін речовин:** Опорний конспект лекцій / Уклад Швайко С.Є., Пикалюк В.С., Дмитроца О.Р., Шевчук Т.Я., Поручинська Т.Ф., Поручинський А.І., Комшук Т.С. – Луцьк, 2009. – 424 с.

Посібник побудовано як курс лекцій з урахуванням завдань навчальної дисципліни „Залози внутрішньої секреції та обмін речовин”, передбачених програмою вищих навчальних закладів. У посібнику на основі сучасних досягнень науки викладено головні поняття з ендокринології, розглянуто механізми гормонального контролю у процесах адаптації, обміну речовин та енергії. Важливе значення має розділ, присвячений загальній характеристиці гормонів, їх хімічної структури, механізмів дії та регуляції.

З метою полегшення засвоєння матеріалу, посібник містить питання, винесенні для самостійного опрацювання та тестові завдання.

Посібник рекомендовано для студентів, аспірантів природничого профілю, які цікавляться нейроендокринними процесами у живому організмі.

**УДК 612.4(073.8)**  
**ББК 28. 864.3я73**  
**Швайко С.Є., Пикалюк В.С.,**  
**Дмитроца О.Р. Шевчук Т.Я.,**  
**Поручинська Т.Ф.,**  
**Поручинський А.І., Комшук Т.С.**

## ЗМІСТ

Навчальна програма курсу “Залози внутрішньої секреції та обмін речовин” .....	4
Загальна характеристика ендокринної системи .....	8
<i>Історія розвитку ендокринології як науки</i> .....	8
<i>Загальні відомості про гормони</i> .....	26
<i>Особливості регуляції залоз внутрішньої секреції</i> .....	51
Морфо-функціональна характеристика залоз внутрішньої секреції.....	105
<i>Гіпофіз</i> .....	104
<i>Щитоподібна залоза</i> .....	124
<i>Паращитоподібні залози</i> .....	140
<i>Вилочкова залоза</i> .....	150
<i>Підшлункова залоза</i> .....	157
<i>Надниркова залоза</i> .....	176
<i>Ендокринна частина статевих залоз</i> .....	198
<i>Шийкоподібне тіло</i> .....	210
<i>Параганглії</i> .....	217
Сутність обміну речовин.....	229
<i>Загальні особливості обміну речовин та енергії</i> .....	235
<i>Обмін вуглеводів</i> .....	250
<i>Обмін ліпідів</i> .....	266
<i>Обмін білків</i> .....	288
<i>Водно-сольовий обмін</i> .....	298
<i>Вітаміни</i> .....	320
<i>Температура тіла та її регуляція</i> .....	391
<i>Роль гормонів в інших адаптаційних реакціях організму</i> .....	367
Короткий довідник гормонів з урахуванням місця їх вироблення і функції.....	382

# НАВЧАЛЬНА ПРОГРАМА КУРСУ „ЗАЛОЗИ ВНУТРІШНЬОЇ СЕКРЕЦІЇ ТА ОБМІН РЕЧОВИН”

## Змістовий модуль 1. Загальна характеристика ендокринної системи

*Характеристика ендокринної системи.* Історія розвитку ендокринології як науки. Морфологічні ознаки ендокринних органів. Класифікація залоз. Методи дослідження ендокринних органів. Загальні механізми розвитку ендокринної патології. Функціональна активність ендокринної системи.

*Загальні відомості про гормони.* Гормони та їх фізіологічні ефекти. Нейромедіатори. Метаболіти. Гормоноїди. Нейроендокринні пептиди. Вторинні посередники. Гастроінтестинальні гормони. Ангіотензин. Шлунково-кишкові гормони. APUD-система. Простагландини. Способи дії гормонів. Хімічна класифікація гормонів. Фізична класифікація гормонів. Класифікація гормонів за ефектом дії. Функції гормонів. Механізм дії гормонів. Біосинтез гормонів. Синтез пептидних гормонів. Синтез стероїдних гормонів. Синтез похідних амінокислот (катехоламінів). Синтез похідних арахідонової кислоти. Транспорт гормонів. Рецепція гормонів. Метаболізм та елімінація гормонів.

*Особливості регуляції залоз внутрішньої секреції.* Місце ендокринної системи в регуляції життєдіяльності організму. Етапи регуляції ендокринної системи: гуморальний, хімічний, нейрогуморальний. Особливості взаємодії між залозами внутрішньої секреції. Принцип позитивного зворотнього зв'язку. Принцип негативного зворотнього зв'язку. Синергізм ефектів гормональних впливів. Антагонізм гормональних впливів. Пермісивна дія гормонів. Вертикальний та горизонтальний принципи взаємодії. Регуляція ендокринних функцій. Гіпоталамо-гіпофізарна система. Роль лімбічної система в регуляції ендокринних функцій. Гіпоталамус: будова і функції. Гормони гіпоталамуса.

## Змістовий модуль 2. Морфо-функціональна характеристика залоз внутрішньої секреції

*Гіпофіз.* Джерело розвитку. Топографія. Анатомічна будова. Гістологічна будова. Функція. Гормони передньої частки гіпофіза.

Вплив на ріст соматотропного гормону. Вплив гормону росту на метаболізм вуглеводів і жирів. Гормони проміжної частки гіпофіза. Контроль за пігментацією шкіри. Гормони задньої частки гіпофіза. Особливості дії вазопресину. Гіпоталамічний контроль за виділенням гормону росту. Фізіологія росту. Порушення функцій гіпофіза. Кровообіг і венозний відтік. Лімфовідтік. Іннервація. Вікові особливості.

*Щитоподібна залоза.* Джерело розвитку. Топографія. Анатомічна будова. Гістологічна будова. Фізіологічна активність. Функції. Гормони. Функції йодовмісних гормонів. Функції кальцитоніну. Аномалії розвитку, гіпо- та гіперфункція. Кровообіг і венозний відтік. Лімфовідтік. Іннервація. Регуляція гормональної діяльності щитоподібної залози. Вікові особливості щитоподібної залози.

*Паращитоподібні залози.* Джерело розвитку. Топографія. Анатомічна будова. Гістологічна будова. Фізіологічна активність. Функції. Гормони. Функції паратгормону. Гіпо- та гіперфункція. Кровообіг і венозний відтік. Лімфовідтік. Іннервація. Регуляція гормональної діяльності. Вікові особливості.

*Вилочкова залоза.* Джерело розвитку. Топографія. Анатомічна будова. Гістологічна будова. Функція. Гормони. Гіпо- і гіперфункція. Кровообіг і венозний відтік. Лімфовідтік. Іннервація. Регуляція гормональної діяльності. Вікові особливості.

*Підшлункова залоза.* Джерело розвитку. Топографія. Анатомічна будова. Гістологічна будова. Функція. Гормони. Біологічні та фізіологічні ефекти інсуліну. Регуляція секреції інсуліну. Функції глюкагону. Функції соматостатину. Гіпо- і гіперфункція. Гомеостаз глюкози. Цукровий діабет. Кровообіг і венозний відтік. Лімфовідтік. Іннервація. Регуляція функцій. Вікові особливості.

*Надниркова залоза.* Джерело розвитку. Топографія. Анатомічна будова. Гістологічна будова. Функція. Гормони мозкової речовини надниркових залоз. Адреналін. Норадреналін. Гормони кіркової речовини наднирників. Глюкокортикоїди. Мінералокортикоїди. Статеві гормони. Гіпо- і гіперфункція. Кровообіг і венозний відтік. Лімфовідтік. Іннервація. Регуляція синтезу і секреції гормонів наднирників. Вікові особливості наднирників. Гормони і стрес.

*Ендокринна частина статевих залоз.* Джерело розвитку. Топографія. Анатоомо-гістологічна будова. Чоловічі статеві гормони та їх функції. Жіночі статеві гормони та їх функції. Гормональний контроль статевого циклу. Гормональна регуляція менструального

циклу. Регуляція синтезу і секреції гормонів статевих залоз. Вікові особливості статевих залоз. Статевий розвиток дівчат та хлопців.

*Шишкоподібне тіло.* Джерело розвитку. Топографія. Анатомічна будова. Гістологічна будова. Функція. Гормони. Аномалії розвитку, гіпо- і гіперфункція. Кровообіг і венозний відтік. Іннервація. Вікові особливості.

*Параганглії.* Джерело розвитку. Топографія. Анатомо-гістологічна будова. Функції парагангліїв. Порушення функції.

### **Змістовий модуль 3. Сутність обміну речовин**

*Загальні особливості обміну речовин та енергії.* Обмін речовин (метаболізм). Етапи обміну речовин. Анаболізм та катаболізм, їх стадії. Функції метаболізму. Загальна характеристика регуляції обміну речовин. Фактори, що впливають на інтенсивність метаболізму. Методи вивчення обміну речовин. Енергетичний обмін. Одиниці вимірювання енергії. Методи визначення енергетичного обміну. Пряма калориметрія. Непряма калориметрія. Дихальний коефіцієнт. Основний обмін. Закон Рубнера. Енергетичний обмін за різних умов. Регуляція обміну енергії.

*Обмін вуглеводів.* Функції вуглеводів, добові потреби. Травлення вуглеводів. Травлення глікогену. Гормональна регуляція вуглеводного обміну. Регуляція рівня глюкози у крові. Регуляція обміну вуглеводів.

*Обмін ліпідів.* Функції ліпідів, норми в добовому раціоні. Бурий жир. Жирні кислоти. Нейтральні жири (ацилгліцерини, тригліцериди). Фосфоліпіди. Гліколіпіди. Стероїди. Травлення і всмоктування ліпідів. Гормональний контроль ліпідного обміну. Жирове переродження печінки. Депонування жиру в жировій тканині. Ожиріння. Обмін холестерину. Атеросклероз. Регуляція обміну ліпідів.

*Обмін білків.* Функції білків та їх добові потреби. Білковий мінімум. Коефіцієнт зношування білка. Азотистий баланс. Гормональна регуляція обміну білків. Біологічна цінність білків. Травлення білків. Регуляція обміну білків.

*Водно-сольовий обмін.* Обмін води. Функції води в організмі. Порушення обміну води і натрію. Обмін мінеральних речовин. Макро- і мікроелементи, їх фізіологічні та біологічні функції. Біологічна роль і обмін заліза. Порушення обміну заліза. Гормональна регуляція осмотичного тиску і концентрації іонів  $K^+$  та  $Na^+$ . Вазопресин і водно-сольовий гомеостаз. Альдостерон і водно-сольовий гомеостаз.

Атріопептиди і водно-сольовий гомеостаз. Нервова регуляція водно-сольового обміну. Центр спраги.

*Вітаміни.* Класифікація вітамінів. Жиророзчинні вітаміни, їх функції та добові потреби. Водорозчинні вітамін, їх функції та добові потреби. Вітаміноподібні речовини. Антивітаміни.

*Вікові особливості обміну речовин та енергії.*

*Температура тіла та її регуляція.* Теплопродукція. Тепловіддача. Віддача тепла. Потовиділення. Терморегуляторна система. Порушення регуляції температури тіла. Гормональний контроль терморегуляції. Вікові особливості терморегуляції.

*Короткі відомості про роль гормонів в інших адаптаційних реакціях організму.* Гормони і пігментний обмін. Гормони та імуногенез. Гормони і поведінка.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ

Ендокринна система організму людини представлена тканинами і органами, клітини яких продукують гормони. Ці клітини зібрані в спеціальні ендокринні залози, які й називають *залозами внутрішньої секреції* (ендокринні залози) (щитоподібна, паращитоподібна, підшлункова, статеві залози, наднирники, гіпофіз, епіфіз), або розкидані в стінках органів (травного тракту, дихальної та сечовидільної систем).

***Ендокринні залози продукують необхідні для організму біологічно активні органічні речовини – гормони (від грец. *hormao* – спонукаю, приводжу в рух) або інкрети – безпосередньо в просвіт кровоносних і лімфатичних судин, тобто у внутрішнє середовище організму (звідси інша назва – залози внутрішньої секреції (ЗВС)).*** Отже, на відміну від залоз зовнішньої секреції або екзокринних (ЗЗС), які виділяють свої секрети через вивідні протоки на поверхню тіла або слизових оболонок (порожнини рота, носа, бронхів, шлунку, кишечнику) – потові, сальні, травні, бронхіальні), вони не мають вивідних проток.

Наука, що вивчає будову, функцію та патологію ендокринних залоз, а також гормони, які вони продукують, називається *ендокринологією* (від грец. *endo* – всередині, *krino* – виділяю). Ендокринологія є загально-біологічною наукою про закономірності регуляції функцій у багатоклітинних організмах та лежить в основі вивчення таких важливих понять як фізичний, психічний, статевий розвиток, гомеостаз, адаптація, регуляція генної активності.

**Історія розвитку ендокринології.** Ендокринологія, як медико-біологічна наука, має всесвітнє визнання, хоча є, порівняно, молодого наукою. Витоки досліджень у галузі фізіології та патології органів внутрішньої секреції мають понад 150-річну історію. Ендокринологія пройшла шлях від окремих клінічних спостережень, органотерапії до біосинтезу чистих гормонів і молекулярно-біологічних досліджень. Суттєвий внесок у цю скарбницю зробили вчені-ендокринологи України, особливо науковці інститутів ендокринології Києва та Харкова. Близько 50-ти років тому ендокринологія стала лікарською спеціальністю і більше 20-ти років – дисципліною вищих навчальних закладів медико біологічного профілю. З кінця ХІХ – на початку ХХ ст. успішно розвивались експериментальна і клінічна ендокринологія. За роки свого становлення ендокринологія сформувалась з окремих



експериментальних досліджень і практичних спостережень у фундаментальну науку. Важливим напрямком експериментальної ендокринології є аналіз механізмів регуляції функцій залоз внутрішньої секреції, вивчення внутрішньоклітинних процесів реалізації дії гормонів.

Нині вчені інститутів ендокринології успішно вивчають патогенез і лікування цукрового діабету, патогенез і фармакотерапію порушень репродуктивної функції, біохімію гормонів і медіаторів, патологію щитоподібної залози, розробляють методи ендокринної хірургії, порушення функцій гіпоталамо-гіпофізарної системи; біосинтез, механізми дії гормонів в організмі та їх метаболізм; отримання аналогів гормонів та нових гормональних препаратів.

Внаслідок різкого удосконалення технічних засобів, кількість публікацій з ендокринології дуже швидко збільшується, що призводить до постійного надходження новітніх даних та перегляду старих.

На зламі ХХ–ХХІ ст. зусилля ендокринологів України спрямовано на аналіз генетичних детермінант та ролі автоімунних механізмів у виникненні цукрового діабету, значне зниження кількості його пізніх ускладнень. В Україні започатковано виробництво вітчизняних інсулінів на ЗАТ „Індар“, що суттєво поліпшило лікування хворих на цукровий діабет. Значна увага приділяється раку щитоподібної залози, ролі радіаційних уражень залози, вивченню йододефіцитних захворювань, забезпеченню хворих вітчизняним препаратом тироксином (табл. 1).

Сучасна ендокринологія поділяється на цілий ряд галузей, серед яких виділяються: *молекулярна ендокринологія* (вивчає біохімічні та імунологічні основи як нормальної життєдіяльності організму, так і виникнення різної патології); *нейроендокринологія* (вивчає взаємодію НС та ендокринної системи в регуляції процесів життєдіяльності); *радіаційна ендокринологія* (вивчає дію іонізуючого випромінювання на ендокринну систему).

Майбутнє ендокринології обґрунтовано пов'язують із подальшим прогресом вивчення молекулярних і генетичних механізмів розвитку ендокринних захворювань та застосуванням генно-інженерних технологій і генної терапії.

**Віхи поступу та розвитку ендокринології**

XI–XII ст.	У Київській Русі існувала медична допомога, зароджувалася медична наука; лікарі того часу були справжніми професіоналами, які активно сприймали багатоміжний досвід народної медицини і були знайомі з працями відомих лікарів-іноземців (Галена, Гіппократа, Авіценни).
1476 р.	Георгій Дрогобич (перший вітчизняний учений-медик європейського масштабу) у Болонському університеті здобув ступінь доктора медицини та філософії. Його визначний науковий доробок – “Прогностикон Георгія Дрогобича” (1483).
1632 р.	Засновано перший в Україні та Східній Європі вищий навчальний заклад – Києво-Могилянський колегіум, який згодом набув статусу академії; близько 100 вихованців цього закладу стали відомими лікарями.
1775 р.	М. Амбодик-Максимович у Страсбурзькому університеті захистив докторську дисертацію “Про печінку людини”; відомий як ініціатор відкриття клінічного сповивального інституту (тепер Інститут акушерства і гінекології АМН Російської Федерації).
1775– 1805 рр.	Виходець із Чернігівської губернії Данило Самойлович (єдиний з вітчизняних учених член Російської та семи іноземних академій), захистивши докторську дисертацію за кордоном, став в Україні засновником вітчизняної епідеміології; є одним із ініціаторів реформи медичної освіти в Росії кінця XVIII ст.; створив у Херсоні медичне зібрання – перше в Україні наукове товариство медиків.
XVIII ст.	Вперше висунута концепція внутрішньої секреції Теофілом де Борде, за якою шлунок, серце та мозок виділяють секрет, який підтримує здоров'я: “Кожний орган – це майстерня, з якої виходить специфічна речовина”.
1803 р.	Киянин А.А. Черетович у 1803 р. у Віденській медико-хірургічній академії захистив дисертацію на ступінь доктора медицини на тему „Про витікання молока”, що було першоджерелом вчення про синдром гіперпролактинемії.
1807 р.	Вперше в Росії Є.О. Мухін провів операцію на зуб (закордонні публікації про оперативне лікування хворих із зубом з'явилися лише в 1821 р., уперше тиреоїдектомію було проведено в 1829 р).
1830 р.	Сформульовано Дж. Мюллером поняття про залозу внутрішньої секреції.
1835 р.	Англ. лікар Р. Грейвс описав клінічно спостереження “нервової істерії”, що супроводжувалась тахікардією, збільшенням розмірів щитоподібної залози, екзофтальмом; у англомовній літературі це захворювання називають хворобою Грейвса.
1840 р.	Нім. лікар Карл Адольф фон Базедов (Мерзебурга) у роботі “Екзофтальм у зв'язку з гіпертрофією клітин тканини в очній западині” описав класичну картину захворювання, що характеризується витрішкуватістю, зубом і тахікардією (“мерзебурзька тріада”) – екзофтальмічна кахексія (базедова хвороба).
1849 р.	Нім. фізіолог А. Бертольд провів дослідження автотрансплантації яєчок у півнів; довів, що атрофія півнячого гребеня не відбувається, якщо видалені яєчка вкласти назад до черевної порожнини (це перший опис дії гормону).
1855 р.	Клод Бернар уперше вивчив глікогенотвірну функцію печінки і механізми забезпечення рівня глюкози в крові; викликав транзиторну гіперглікемію і глюкозурію шляхом уколу в дно IV шлуночка мозку, довівши вплив

	центральної нервової системи на функцію ендокринних органів; уперше застосував термін “внутрішня секреція”.
1855 р.	Англ. лікар Томас Аддісон у роботі “Про загальні та місцеві прояви хвороби супраренальної капсули” описав клініку гіпофункції кіркового шару надниркових залоз, пов’язавши клінічні та патологоанатомічні прояви хвороби (хвороба Аддісона).
1859 р.	Перший завідувач кафедри загальної патології медичного факультету Київського університету св. Володимира проф. М.А. Хржонщевський провів фундаментальні дослідження надниркових залоз, чому було присвячено докторську дисертацію на тему „Про будову надниркових залоз“.
1864 р.	Славнозвісний анатом, професор В.А. Бец опублікував працю під назвою “Несколько замечаний о микроскопическом строении надпочечников”.
1869 р.	Засновник кафедри гістології медичного факультету Київського університету св. Володимира П.І. Перемежко довів, що колоїд фолікулів щитоподібної залози є продуктом її життєдіяльності.
1869 р.	Німецький вчений П. Лангерганс описав особливі «острівці» підшлункової залози, які згодом були названі його іменем.
1873 р.	Вільям Гулл у м. Лондон у доповіді «Кретиноїдний стан у дорослих жінок» описав основні прояви мікседеми.
1880 р.	Євгеній Глей вивчав фізіологічні та патофізіологічні аспекти функціонування парищитоподібних залоз (“нових залоз” на той час).
1886 р.	Проф. Одеського, а згодом Київського університету, В.В. Підвисоцький відзначив роль надниркових залоз у регуляції обміну речовин, діяльності судинної та нервової систем; робота “Основи загальної патології” перевидана 20 разів і перекладена на 17 іноземних мов.
1888 р.	А.В. Репрев захистив докторську дисертацію на тему “Про вплив вагітності на обмін речовин у тварин”.
1889 – 1890 р.	Дж. Мерінг та О. Мінковський в експерименті встановили зв’язок цукрового діабету з порушенням внутрішньосекреторної функції підшлункової залози.
1889 р.	Ч. Броун-Секар виявив омолоджувальну дію витяжки зі статевих залоз, що стало поштовхом дослідження та клінічного використання органопрепаратів та гормонів; доводив, що кожна клітина виділяє в кров “спеціальні ферменти”, які діють на інші клітини, таким чином, регулюючи її життєдіяльність; довів існування в організмі, поряд з нервовою, іншої регулюючої системи (1891).
1891 р.	Вийшла наукова праця А.В. Репрева “Про вплив вилучення статевих органів у самок на прояв життя”, в якій доведено наявність внутрішньої секреції; під його керівництвом у Харківському університеті проводились роботи з вивчення внутрішньої секреції (І.В. Кудінцев, Я.Я. Постоєв, Д.П. Гриньов, Д.О. Альперн та ін.); за його редакцією в перекладі вийшла книга віденського проф. А. Білля (1914 р.), яка відіграла вагомую роль у поширенні знань з ендокринології в Росії.
1891 р.	Г. Габричевський виявив високий рівень глікогену в лейкоцитах при цукровому діабеті.
1893 р.	Я.І. Розенблат випустив наукову роботу “Сутність Аддісонової хвороби та розробив нові шляхи лікування”.
1894 р.	Професор кафедри шпитальної хірургії Київського університету св. Володимира М.М. Волкович успішно прооперував щитоподібну залозу з приводу базедової хвороби.
1897 р.	Джон Абель (американський фармаколог і біохімі) вперше виділив

	адреналін у вигляді хімічного деривату; пізніше (1926 р.) отримав кристалічний інсулін.
1901 р.	Рос. дослідник Л.В. Соболев довів, що панкреатичні островці здатні секретувати фізіологічно активну речовину (яка ідентифікована у 1921 році як інсулін).
1905 р.	Старлінг та Бейліс висунули ідею про існування секрету, який сприяє виділенню панкреатичного соку (секретин). Саме Стерлінг дав йому назву „гормон“; виділено у чистому вигляді адреналін.
1909 р. <b><u>Нобелівська премія</u></b>	Перша Нобелівська премія в ендокринології за розробку та вдосконалення методу субтотальної резекції щитоподібної залози швейцарському хірургові Т. Кохеру.
1909 р.	О.О. Богомолець у докторській дисертації “До питання про мікроскопічну будову і фізіологічне значення надниркових залоз у здоровому та хворому організмі” уперше довів ліпоїдну природу гормонів кори наднирників.
1910 р.	М.О. Вельямінов на X-му з’їзді хірургів виступив з програмою про хірургічне лікування базедової хвороби; А.В. Мартинов розробив показання та протипоказання до струмектомії та запропонував оригінальний метод резекції щитоподібної залози (спосіб Мартинова).
1912 р.	Хірург І.О. Зав’ялов експериментально довів життєву необхідність надниркових залоз, описавши симптоми випадання їх функції.
1915 р.	Виділено у чистому вигляді гормон тироксин.
1919 р.	За ініціативою видатного вченого, заслуженого діяча науки, академіка АН УРСР, проф. В.Я. Данилевського організовано виробничий органотерапевтичний центр у м. Харкові (пізніше – Український органотерапевтичний інститут, сьогодні – Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України), в якому активно розробляли проблеми експериментальної й клінічної ендокринології, організовано промисловий випуск лікарських препаратів для лікування ендокринних захворювань та їх ускладнень.
1919 р.	На кафедрі патологічної анатомії П.О. Кучеренко захистив докторську дисертацію на тему „Про глікоген у нирках при діабеті“.
1921 р.	Відкриттям інсуліну канадським ученим-хірургом Ф. Бантінгом, фізіологом Д. Маклеодом, дослідником Ч. Бестом та біохіміком Д. Колліпом; перша ін’єкція інсуліну була зроблена хворому на цукровий діабет 15-річному Томсону – вченими зафіксовано виражену цукрознижувальну дію препарату.
1923 р. <b><u>Нобелівська премія</u></b>	Ф. Бантінгу та Д. Маклеоду присуджено Нобелівську премію за розробку та впровадження у практику інсуліну.
1923 р.	У Харківському органотерапевтичному інституті вперше отримано вітчизняний інсулін у лабораторії професора П.Л. Ейнгорна, що налагодило промисловий випуск інсуліну в інституті, забезпечивши потребу в ньому всієї країни та експорт за кордон; клінічна апробація препарату відбулася під керівництвом професора В.М. Когана-Ясного.
1925 р.	М.А. Шершевський першим описав синдром, пов’язаний з аномалією статевих хромосом (синдром Шершевського-Тернера), також відомий його внесок у вивчення патогенезу, клініки та лікування дифузного токсичного зобу.
1927 р.	Вийшла монографія О.О. Богомольця “Криза в ендокринології”, в якій вказано на необхідність урахування цілісності організму, зв’язків

	ендокринної та нервової систем, специфічної чутливості тканин до гормонів.
1927 р.	В Українському органотерапевтичному інституті під керівництвом В.М. Когана-Ясного (докторська дисертація присвячена вивченню фізіологічної дії інсуліну, „Некоторые данные об инсулине: его приготовление, физиологическое действие и применение“) відкрито першу ендокринологічну клініку, де надавали спеціалізовану допомогу хворим із захворюваннями ендокринної системи і здійснювала підготовку лікарів-ендокринологів.
1930– 1940 рр.	Завідувач відділу патологічної фізіології Українського НДІ експериментальної ендокринології, проф. С.Г. Генес вивчав питання патогенезу цукрового діабету; із співробітниками встановив роль гіперглікемії як компенсаторного фактора в патогенезі цукрового діабету, дослідив роль глюкогенезу в печінці, виявив нервово-рефлекторну фазу аліментарної гіперглікемії. Під його керівництвом академік АН УРСР В.П. Комісаренко виявив, що в основі інсулінових судом і коми, що виникають після введення великих доз інсуліну, лежить не лише гіпоглікемія, а головним чином гіпоксія клітин головного мозку (“О патогенезе инсулинового шока”, 1941). Також проводились експериментальні роботи з виявлення впливу природних і синтетичних статевих гормонів, інсуліну, тиреоїдних гормонів на екскреторну функцію нирок, евакуаторну функцію шлунка та секрецію шлункового соку. Потужним науково-промисловим центром із надання спеціалізованої медичної допомоги хворим із захворюваннями ендокринної системи став Харківський інститут ендокринології. У його лабораторіях виготовляли 28 органопрепаратів і 12 гормональних лікарських засобів; такі препарати, як адреналін, пітуїтрин, тиреоїдин, фолікулін, виготовляються промисловістю донині.
1932 р.	На XXII Всесоюзному з’їзді хірургів піднято проблему ендемічного зобу (В.С. Левіт), що стало початком створення ендокринологічних диспансерів, розгорнуто інтенсивні наукові дослідження в Українському ендокринологічному інституті, на кафедрах медичних інститутів у Києві, Львові, Харкові, Ужгороді, Донецьку, Одесі, Тернополі. В інституті ендокринології в Харкові інтенсивно вивчався патогенез ендемічного зоба (О.К. Горчаков, Я.Л. Леві, Н.Г. Цариковська, Г.І. Семенова, Г.С. Луценко).
1934 р.	Виділено у чистому вигляді гормони: прогестерон, адренкортикотропний (АКТГ), тестостерон.
1936 р.	Професор П. О. Кучеренко опублікував монографії „Ендемічний зоб на Україні“.
1936 р. <b><u>Нобелівська премія</u></b>	О. Леві став лауреатом Нобелівської премії за виділення адреналіну та норадреналіну в чистому вигляді та відкриття матеріального механізму передачі нервового імпульсу.
1937 – 1953 рр.	Виділено у чистому вигляді кортикостерон (1937–1952), трийодтиронін (1950), окситоцин та вазопресин (1953); встановлення хімічної структури гормонів дозволило здійснити їх синтез, отримати різні їх аналоги, які в десятки разів матимуть вищу біологічну активність, порівняно з натуральними гормонами.
1939 р.	А.М. Утевський зі співробітниками успішно займався вивченням адреналіну та норадреналіну (“Биохимия адреналина”); встановлено, що в процесі обміну адреналін перетворюється на інші біологічно активні

	речовини з новими біокаталітичними властивостями; доведена роль функціональної взаємодії катехоламінів з білками тканин.
1939 р. <b><u>Нобелівська премія</u></b>	А. Бутенандт став лауреатом Нобелівської премії за встановлення хімічної структури та синтез статевих гормонів – естрадіолу, естрону, прогестерону та тестостерону.
1940 р.	Вийшла монографія В.І. Акімова “Риделевский зуб“ – перша у вітчизняній літературі робота з дослідження фіброзного зоба.
1945– 1946 рр.	У лабораторії ендокринології Інституту клінічної фізіології в Києві під керівництвом В.П. Комісаренка введено у практику препарат із селезінки великої рогатої худоби – спленіну, який є ефективним у лікуванні раннього токсикозу вагітних, ракових інтоксикацій, променевої хвороби, підвищуючи знешкоджувальну функцію організму, особливо печінки. Це один із небагатьох лікарських засобів у СРСР, який експортували за кордон, що приносило державі мільйони доларів.
1945 – 1960 рр.	Проф. О.К. Горчаков (кафедра хірургії стоматологічного факультету Київського медичного інституту) запропонував патогенетичну класифікацію зобної хвороби, опублікував значний на той час матеріал про гормонально-активні пухлини кори надниркових залоз. Під його керівництвом (Я.Л. Леві, Н.Г. Цариковська, Г.І. Семенова, Г.С. Луценко) інтенсивно вивчався патогенез ендемічного зоба, розроблялися показання та протипоказання до хірургічного втручання (1947).
1947 р. <b><u>Нобелівська премія</u></b>	Б. Хуссей став лауреатом Нобелівської премії за відкриття ролі передньої частки гіпофізу в обміні глюкози.
1949 р.	Монографія М.Р. Вебера „Базедова хвороба“ – перша праця в СРСР, де висвітлено питання патогенезу, клініки та лікування базедової хвороби.
1945– 1953 рр.	М.Б. Медведева та В.П. Комісаренко зі співробітниками вивчали гормони кори наднирників, що дало початок новому, пріоритетному напрямку в ендокринології – вивченню механізму дії гормонів. Виділений кортикальний гормон у вигляді біологічно активного препарату кортикотоніну, що здійснював замісну дію в адреналектомованих тварин та значний вплив на серцево-судинну систему. Кортикотонін тривалий час був єдиним ефективним препаратом при лікуванні гіпофункції кори надниркових залоз (до відкриття гідрокортизону та його похідних).
1950 р. <b><u>Нобелівська премія</u></b>	Т. Рейхштейн, Е. Кендалл, Ф. Хенч стали лауреатами Нобелівської премії за досягнення у вивченні гормонів кори надниркових залоз і відкриття можливості кортикостероїдної терапії.
1948– 1956 рр.	Професор М.М. Ковальов здійснював вивчення ендемії в Північній Буковині та проводив заходи по боротьбі з ендемічним зобом. На Львівщині цією проблемою широко займалися проф. Т.Т. Глухенький („Зобна хвороба“, 1956), М.М. Лотович („Гіпертиреози та їх лікування“, 1948), проф. Г.Г. Караванов, І.М. Грабченко, А.І. Гнатишак, Є.Д. Рижак (протизобний диспансер на Тернопільщині).
1955 р. <b><u>Нобелівська премія</u></b>	Е. Шеллі, Р. Гуїллеман стали лауреатами Нобелівської премії за виділення і синтез гіпоталамічних гормонів.
1955 – 1957 рр.	Організовано експедиції в гірські райони, встановлено середній ступінь тяжкості ендемії, розпочато йодування солі й масове споживання антиструміну дитячим населенням (проф. А.А. Гарагашьян).
1956 р.	Міністерством охорони здоров'я СРСР видало наказ „Про посилення боротьби з ендемічним зобом“; ця проблема актуальна і нині.

1957 р.	Вийшли монографії С.Г. Генеса “Цукровий діабет” і В.М. Когана-Ясного “Сахарная болезнь”, в яких вказано роль спадковості в розвитку діабету та значення інфекції як провокуючого фактора, що значно доповнило багаторічні дослідження даного захворювання.
1958 р. <b><u>Нобелівська премія</u></b>	Ф. Сенгер став лауреатом Нобелівської премії за визначення структури інсуліну.
1959 – 1965 рр.	Синтез першого вітчизняного сульфаніламідного препарату – бутаміду (1959), цикламиду (1962) і хлорпропаміду (1965). С.Г. Генес у монографії „Пероральне лікування цукрового діабету“ (1962) вказує на використання пероральної цукрознижувальної терапії. Великий внесок у розвиток клінічної ендокринології здійснили російські вчені. Так, робота академіка АМН СРСР В.Г. Баранова є пріоритетною в лікуванні цукрового діабету (досягнення нормоглікемії та аглюкозурії за умови фізіологічної дієти), вивченні патогенезу дифузного токсичного зоба та патологічного клімаксу. К.О. Васюкова зі співробітниками вивчала патогенез і лікування хвороби Іценка-Кушінга, акромегалії та цукрового діабету. О.В. Ніколаєв розробив ефективний метод лікування токсичного зобу – субфасціальну субтотальну резекцію щитоподібної залози, та був одним із перших організаторів виявлення зобної ендемії та розробки масової йодної профілактики зобу.
1964 р.	Досліджено гормональні порушення в організмі жінок при патологічному клімаксі (Н.В. Свечнікова).
1965 р.	Відкрито Київський науково-дослідний інститут ендокринології та обміну речовин під керівництвом академіка АН УРСР В.П. Комісаренка (патріарха вітчизняної фундаментальної ендокринології), який створив українську школу ендокринологів, підтримував тісний зв'язок з відомими ендокринологами Америки, Канади, Європи (Г. Сельє, Мілку, Бібергайль, Лишак, Хорват, Ендрози, Шкрабало та ін.). Основний науковий інтерес зосереджений на: - вивченні механізмів дії гормонів на клітинному, субклітинному та молекулярному рівнях; - вивченні синтезу та дії блокаторів гормонів і дослідженні імунологічного статусу ендокринних хворих; - встановивши пригнічувальний вплив глюкокортикоїдів безпосередньо на процеси утворення гормонів надниркових залоз, виявлено їх вплив на обмін речовин і біоелектричні показники головного мозку; - отримано підтвердження про існування в гіпоталамусі специфічночутливих до кортикостероїдів ділянок і нейронів, що відповідають за регуляцію гіпофізадреналової системи; - доведено вплив дії гідрокортизону, кортикотропіну і тироксину на обмін білків, вуглеводів та біогенних амінів в окремих ділянках головного мозку (В.Я. Коноваленко); - розроблено вчення про гормональну регуляцію кровотворення (К.П. Зак); - механізми дії гормонів на гемопоетичну та імунну системи, природні клітини-кілери; - досліджено функціональні зв'язки ендокринної та імунної систем, що дало розвиток імуноендокринології (Т.К. Валуєва, В. Ф. Чеботарьов); - вивчено вплив біогенних моноамінів, гіпоталамічних гормонів на центральну нервову систему (В.М. Гордієнко); - на експериментальних моделях досліджено зміни коронарного і системного кровообігу при тиреотоксикозі, цукровому діабеті, гіпер- та гіпофункції кори надниркових залоз (А.І. Хомазюк).
1965 р.	Вивчено кровотворення при різних захворюваннях щитоподібної залози (І.І. Сахарчук).
1965 р.	Перший з'їзд ендокринологів України (Харків).

1968 – 1974 рр.	<p>Вивчення хірургії щитоподібної залози, підвищення якості хірургічної допомоги хворим (під керівництвом проф. М.І. Коломійченка, 1968); вивчення впливу нервової системи, прояву нейро-гуморальних порушень при різних формах зоба (Черенько, 1968, Дроздовська, 1971); вивчення проблеми цукрового діабету, зокрема церебральних ускладнень (Криворучко, 1968), діабетичного гломерулосклерозу (Скопиченко, 1973); дослідження патогенезу діабетичних ангіопатій (Боднар, 1974); здійснювалось хірургічне лікування хворих на цукровий діабет (під керівництвом проф. В.Д. Братуся).</p> <p>Вивчено роль вірусів у розвитку інсулінозалежного цукрового діабету (член-кореспондент НАН та АМН України, проф. В.П. Ширококов, кафедра вірусології, мікробіології та імунології).</p> <p>Діагностика та лікування діабетичної ретинопатії (член-кореспондент АМН України, проф. Г.Д. Жабоедов, кафедра офтальмології).</p> <p>Досліджено особливості перебігу ішемічної хвороби серця при цукровому діабеті (член-кореспондент АМН, проф. К.М. Амосов, кафедра госпітальної терапії).</p>
1970 р.	<p>Сформувалася українська школа діабетології під керівництвом академіка НАН та АМН України А.С. Єфімова. На основі всебічного вивчення обміну речовин та функціонального стану органів і систем у хворих на цукровий діабет запропоновано клінічну класифікацію цукрового діабету, діабетичних ангіопатій (А.С. Єфімов). Вивчено особливості перебігу захворювань щитоподібної залози та ускладнень тиреотоксикозу (Н.В. Ромашкан, В.А. Олійник), особливості перебігу ендокринної патології та критерії діагностики затримки росту в дітей і підлітків (О.А. Бенікова, О.В. Большова).</p>
1970 р.	<p>Досліджено проблему дистрофії міокарда при тиреотоксикозі (Б.М. Щепотін).</p>
1970 р.	<p>Досліджено проблеми хірургії надниркових залоз (М. П. Павловський, Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького).</p>
1971 р.	<p>Досліджено виділення шлунком стероїдних гормонів (Ю.Д. Попов).</p>
1971 р. <b><u>Нобелівська премія</u></b>	<p>Е. Сезерленд удостоєний Нобелівської премії за з'ясування механізму взаємодії пептидних гормонів, амінів і нейромедіаторів з клітинами-мішенями. Встановлено, що ці взаємозв'язки здійснює низькомолекулярна речовина – циклічна аденілмонофосфорна кислота (цАМФ); вияснено роль АТФ та інших речовин в регуляції обміну речовин.</p>
1976 р.	<p>Групі експериментаторів та клініцистів інституту ендокринології (В.П. Комісаренко, В.М. Гордієнко, О.Г. Резніков, І.В. Комісаренко, Я.Г. Бальон) присуджено Державну премію УРСР у галузі науки і техніки за: - впровадження нових методів хірургічного, медикаментозного лікування хвороби Іценка-Кушінга та патології надниркових залоз, - розробку схеми діагностики, оригінальну концепцію патогенезу захворювання; - за створення першого вітчизняного інгібітора функції кори надниркових залоз, вивчення його властивостей.</p>
1977 р. <b><u>Нобелівська премія</u></b>	<p>Р. Ялоу став лауреатом Нобелівської премії за розробку радіоімунологічних методів визначення пептидних гормонів.</p>
1977 р.	<p>Другий з'їзд ендокринологів України (Київ).</p>



1982 р. <u>Нобелівська премія</u>	С. Бергструем, Б. Самуельсон, Д. Вейн стали лауреатами Нобелівської премії за відкриття простагландинів.
1982 р.	Третій з'їзд ендокринологів України (Вінниця).
1983 р.	Вивчено особливості метаболізму стероїдних гормонів при експериментальній патології залоз внутрішньої секреції (М.Д. Тронько, член-кореспондента НАН та АМН України). Проведено дослідження стану залоз внутрішньої секреції з використанням радіоізотопних, радіоімунологічних та ультразвукових методів (В.М. Славнов, О.В. Епштейн, В.В. Марков). Розроблено спосіб вирощування культури клітин ендокринних залоз, розпочато лікування різних станів і захворювань, пов'язаних із недостатністю функції залоз внутрішньої секреції шляхом трансплантації (В.П. Комісаренко, І.С. Турчин та ін.). Створено препарат ніфтолід (для лікування раку передміхурової залози), розроблено новий науковий напрямок – нейрохімічні механізми порушень статевої диференціації мозку (під керівництвом члена-кореспондента НАН та АМН України О.Г. Резнікова).
1983 р.	Вивчено фізіологію та патологію шишкоподібної залози та хроноритми імунної системи (проф. В.П. Пішак, Буковинська державна медична академія); доведено наявність внутрішньоклітинного інсуліну (Л.І. Сандуляк). Досліджено стан серцево-судинної системи при цукровому діабеті, хворобу Аддісона, запропоновано оригінальну класифікацію гіпотиреозу (проф. Б.О. Зелінський, Вінницький державний медичний університет ім. М.І. Пирогова).
1987 р.	Четвертий з'їзд ендокринологів України (Львів).
1988 р.	Присуджено Другу Державну премію УРСР у галузі ендокринології за цикл робіт „Наукова розробка та впровадження в широку практику охорони здоров'я методів діагностики, хірургічного лікування та профілактики захворювань ендокринних залоз“ (І.Д. Танасієнко, Л.П. Чепкий, М.П. Черенько, А.П. Степаненко, М.Й. Романенко, І.В. Комісаренко, С.Й. Рибаків, О.К. Горчаков, Н.В. Ромашкан).
1990 р.	Вивчено патоморфогенез діабетичних мікроангіопатій (Є.В. Плешанов, Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького).
1992 р.	Створено кафедру ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, яку очолив заслужений діяч науки і техніки України, проф. П.М. Боднар. Під його керівництвом вивчають проблему патогенезу ускладнень цукрового діабету, перебіг цукрового діабету при захворюваннях внутрішніх органів, лікування цукрового діабету типів I і II (О.М. Приступок, О.В. Щербак, Ю.І. Комісаренко, Г.П. Михальчишин та інші). Протягом останніх років виконані пріоритетні дослідження автоімунної патології щитоподібної залози та надниркових залоз.
1992 р.	Доведено роль гіпоталамуса в регуляції вегетативних функцій і біологічних мотивацій організму; висвітлено питання нейросекреторної активності гіпоталамо-гіпофізарної взаємодії гіпоталамуса і залоз внутрішньої секреції; показано значення нейропептидів і нейрогормонів у гіпоталамічних механізмах регуляції вегетативних функцій („Проблеми фізіології гіпоталамуса“, Київський університет імені Тараса Шевченка).
1994 р.	П'ятий з'їзд ендокринологів України (Івано-Франківськ).

1997 р.	Впроваджено Українсько-американський проект „Наукова програма дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні, спричинених Чорнобильською аварією“, розрахований на 30 років.
1997 р.	Вийшла монографія „Рак щитоподібної залози в дітей України“ (М.Д. Тронько, Богданова), в якій показано, що частота раку залози у дітей збільшилася після Чорнобильської катастрофи у 8-10 разів. Доведено збільшення частоти гіпотиреозу, аутоімунного тиреоїдиту в людей, що зазнали опромінення в «йодний» період (А. Ю. Романенко, А. К. Чебан).
2000 р.	На загальних зборах Академії розглянуто проблеми ендокринології в сучасній медицині; впроваджено нові напрямки в гормональній терапії злоякісних пухлин передміхурової залози (академік НАН та АМН України О.Ф. Возіанов, член-кореспондент НАН та АМН України О. Г. Резніков); висвітлено сучасні проблеми діабетології (члена-кореспондент НАН та АМН України М.Д. Тронько); проблеми лікування цукрового діабету та його ускладнень (академік НАН та АМН України А.С. Єфімов); досліджено дисметаболічний постменопаузальний синдром (академік АМН України Г.В. Дзяк); проблеми цукрового діабету у вагітних як причину перинатальної патології та порушення здоров'я дітей (академік НАН та АМН України О. М. Лук'янова).
2001 р.	Шостий з'їзд ендокринологів України (Київ).

**Морфологічні ознаки ендокринних органів.** Залози внутрішньої секреції розрізняються за своєю будовою і розвитком, а також за хімічним складом і дією гормонів, що виділяються ними. Проте, усі вони мають *загальні анатомо-фізіологічні особливості*:

- 1) за структурою є паренхіматозними органами;
- 2) не мають вивідних протоків;
- 3) основною тканиною майже всіх залоз внутрішньої секреції, що визначає їх функцію, є залозистий епітелій;
- 4) ендокринні залози, зважаючи на їх значенням для організму, мають відносно невеликі розміри;
- 5) усі ендокринні залози оснащені добре розвиненою капілярною сіткою (представлена синусоїдами, в середині яких потік крові сповільнений, чим забезпечується триваліший та тісніший контакт залози з кров'ю); така особливість забезпечує як швидке надходження до ендокринних залоз необхідних речовин для біосинтезу гормонів, так і відтік крові, з якою здійснюється доставка гормонів до відповідних органів;
- 6) продукти секреції ендокринних залоз мають загальну назву – гормони або інкрети, які беруть участь в регуляції та координації функцій організму;
- 7) тісно пов'язані з нервовою системою: з одного боку залози отримують багату іннервацію з боку вегетативної нервової системи, з іншого – секрет залоз діє через кров на нервові центри;

8) ендокринні залози тісно взаємопов'язані між собою: порушення функцій однієї залози відображаються на роботі інших;

9) порушення функції залоз внутрішньої секреції є причиною ендокринних захворювань: надмірної продукції гормонів (гіперфункція залози) або недостатньої кількості утворення гормонів (гіпофункція залози).

**Класифікація залоз.** Загалом, всі залози можна розподілити на 4 групи:

1. Екзокринні (залози зовнішньої секреції), що мають вивідні протоки в порожнину: – крупні залози порожнини рота; – дрібні залози порожнини рота і шлунково-кишкового тракту; – печінка.

2. Ендокринні, що не мають вивідних проток і виділяють свій секрет безпосередньо в кров і лімфу: гіпофіз, епіфіз, щитоподібна залоза, паращитоподібні залози, наднирники.

3. Змішані, в яких одночасно присутні екзокринна і ендокринна частини: підшлункова залоза, статеві залози.

4. Апокринові (або паракринові) залози, які розташовуються в органах або тканинах (серце, шлунок, нирки, печінка, порожнина рота, легені і т.д.).

За сучасними уявленнями *ендокринна система* складається з так званих класичних (традиційних) залоз внутрішньої секреції (гіпофіз, епіфіз, щитоподібна залоза, ендокринна частина підшлункової залози, загруднинна залоза, паращитоподібні, надниркові та статеві залози) (рис. 1, табл. 2), а також некласичних (вилочкова залоза, серце, печінка, нирки, нервова система, плацента, шкіра, шлунково-кишковий тракт), що утворенні із тканин та окремих спеціалізованих клітин або їх скупчень, в яких утворюються гормональні та гормоноподібні речовини (гістогормони, або гормоноїди) (табл. 3).

У даний час прийнята ***класифікація ендокринних залоз за походженням і місцем їх розвитку.***

1. Залози ентодермального походження: а) *бранхіогенна група* (похідні епітелію глотки і зябрових кишень зародка) – щитоподібна залоза; паращитоподібні залози; вилочкова залоза; б) *залози кишкової трубки* – острівці підшлункової залози.

2. Залози мезодермального походження – кіркова речовина наднирників, інтерреналова система, статеві залози.

3. Залози ектодермального походження: а) *неврогенна група* (похідні проміжного мозку) – нейрогіпофіз, епіфіз; б) *похідні епітелію кишені Ратке* (з епітелію ротової бухти) – аденогіпофіз (передня частка

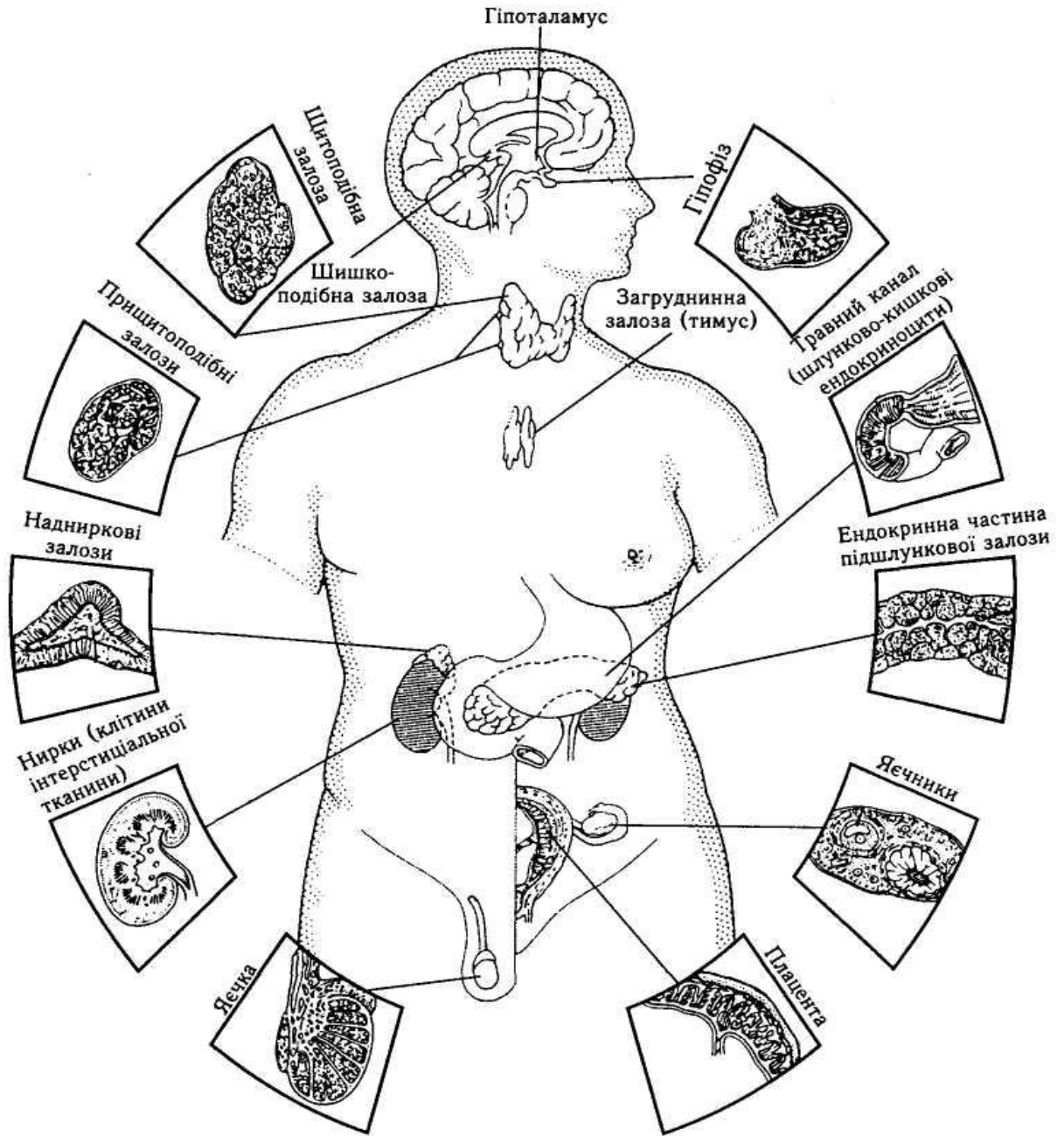


Рис. 1. Органи ендокринної системи

**Ендокринні залози людини та гормони, які вони продукують**

<b>Залога(и)</b>	<b>Гормони</b>
<b><u>Гіпофіз</u></b> <b>Передня частка</b> <b>(аденогіпофіз)</b>	Кортикотропін (АКТГ, аденокортикотропний гормон), лютропін (ЛГ, лютеїнізуючий гормон), фолітропін (ФСГ, фолікулостимулювальний гормон), пролактин (ЛТГ, лютеотропний гормон), тиротропін (ТТГ, тиротропний гормон), соматотропін (СТГ, соматотропний гормон, гормон росту); $\beta$ -ліпотропін; $\beta$ -ендорфін.
<b>Проміжна частка</b>	Меланотропін (МСГ, меланоцитостимулювальний гормон), $\beta$ -ендорфін.
<b>Задня частка</b> <b>(нейрогіпофіз)</b>	Вазопресин (АДГ, антидіуретичний гормон), окситоцин.
<b><u>Шишкоподібна залоза (епіфіз)</u></b>	Мелатонін, пептиди.
<b><u>Надниркові залози</u></b> <b>Кіркова речовина</b> <b>(кора)</b>	Глюкокортикоїди (кортизол (гідрокортизон), кортикостерон), мінералокортикоїди (альдостерон, дезоксикортикостерон), андрогени (андростендіон, дегідроепіандростерон), прогестерон.
<b>Мозкова речовина</b>	Катехоламіни (адреналін, норадреналін, дофамін), енкефаліни.
<b><u>Статеві залози</u></b> <b>Яєчко</b>	Андрогени (тестостерон, андростендіон), естрогени (естрон, естрадіол), інгібін, активін, фактор регресії мюллерових каналців.
<b>Яєчник</b>	Естрогени (естрадіол, естрон), прогестини (прогестерон, 17-гідроксипрогестерон), андрогени (андростендіон, тестостерон), інгібін, активін, релаксин, вазопресин.
<b><u>Щитоподібна залоза (ЩЗ)</u></b>	Тироксин ( $T_4$ ), трийодтиронін ( $T_3$ ), кальцитонін (тирокальцитонін).
<b><u>Паращитоподібні залози (ПЩЗ)</u></b>	Паратгормон.
<b><u>Ендокринна частина підшлункової залози (ПЗ)</u></b>	Інсулін, глюкагон, соматостатин, вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП).
<b><u>Загруднинна залоза (тимус)</u></b>	Тимопоетин, тимічний сироватковий фактор.

**Позазалозові тканинні та клітинні джерела гормонів і гормонів**

<b>Місце синтезу (орган, тканина, клітини)</b>	<b>Гормони, гормоніди</b>
<b>Ядра гіпоталамуса та інші структури</b>	Кортиколиберин (кортикотропін-релізінг-гормон, КРГ), гонадоліберин (ГЛ-релізінг-гормон, ГЛ-РГ), соматоліберин (соматотропін-релізінг-гормон, СРГ), соматостатин (соматотропін-релізінг-інгібітор, РПС); тироліберин (тиротропін-релізінг-гормон, ТРГ), вазопресин, окситоцин, опіоїди та інші нейропептиди, естрогени, катехолестрогени, 5 $\alpha$ -дигідротестостерон, дофамін.
<b>Травний канал (спеціалізовані ендокринні клітини)</b>	Гастрин, секретин, холецистокінін, ентероглукагон, вазоактивний інтестинальний пептид, галанін, речовина Р та ін.
<b>Печінка (гепатоцити, фібробласти та інші клітини)</b>	Інсуліноподібні фактори росту, ангіотензиноген (прогормон ангіотензинів).
<b>Серце (клітини міокарда)</b>	Передсердний натрійуретичний пептид (натрійуретичний гормон).
<b>Нирки (ендокриноцити юкстагломерулярного комплексу)</b>	Еритропоетин, 1,2- дигідроксिवітамін D <sub>3</sub> .
<b>Передміхурова залоза</b>	5 $\alpha$ -дигідротестостерон.
<b>Плазма крові, периферичні тканини</b>	Ангіотензини.
<b>Жирова тканина (фібробласти)</b>	Лептин, естрон, естрадіол.
<b>Макрофаги, лімфоцити</b>	Цитокіни (інтерлейкіни, фактори росту та ін.), кортикотропін, $\beta$ -ендорфін.
<b>Тромбоцити</b>	Тромбоцитарний фактор росту $\beta$ .
<b>Фібробласти, нейрони та інші клітини</b>	Інсуліноподібні фактори росту, трансформуючий фактор росту $\alpha$ , епідермальний фактор росту, фактор росту нервів, фактор росту фібробластів.
<b>Плацента</b>	Хоріонічний гонадотропін (ХГ), хоріонічний соматомаотропін (плацентарний лактоген).
<b>Різні органи</b>	Простагландини.

гіпофіза); в) *група симпатoadреналової системи* (похідні симпатичного відділу вегетативної нервової системи) – мозкова речовина наднирників, параганглії (хромаффінні тіла).

В основу **фізіологічної класифікації ендокринних органів** покладено принцип функціональної взаємозалежності, за якою умовно виділяють наступні групи залоз.

1. Група аденогіпофізу (передня частка гіпофізу) – щитоподібна залоза, кора наднирників (пучкова і сітчаста зони), яєчка й яєчники; діяльність цих залоз залежить від гормонів аденогіпофіза, тобто його гормони регулюють діяльність цих залоз (адренкортикотропний, соматотропний, тиреотропний, гонадотропний гормони).

2. Група залоз, що незалежні від аденогіпофізу (передня частка гіпофізу) – паращитоподібні залози, кора надниркових залоз (клубочкова зона), панкреатичні островці, вилочкова залоза; діяльність цих залоз не знаходиться в прямій залежності від аденогіпофізу, тому ці залози умовно називають саморегулюючими.

3. Група ендокринних органів нервового "походження" (нейроендокринні) – нейросекреторні клітини з відростками, що створюють ядра гіпоталамуса; нейроендокринні клітини, що не мають відростків (хромаффінні клітини мозкової речовини наднирників і парагангліїв); парафолікулярні, або С-клітини щитоподібної залози; аргирофільні і ентерохромаффінні клітини в стінках шлунку і кишечника.

4. Група ендокринних залоз нейрогліального походження – епіфіз, нейрогіпофіз.

**Методи дослідження ендокринних органів.** Експериментальна та клінічна ендокринологія використовує велику кількість методів вивчення діяльності ендокринних залоз, серед яких основними є наступні:

➤ *Клінічні методи* (методи прижиттєвого дослідження), що включають ультразвукову діагностику (УЗД), контрастну рентгенографію, комп'ютерну томографію, ядерно-магнітний резонанс, радіоізотопний метод, біопсію.

➤ *Експериментальні методи* (на тваринах), що включають: 1) екстирпацію тих або інших органів ендокринної системи (ізоляція та видалення різних органів дає інформацію про функціональне значення цих органів і про характер їх взаємодії); 2) замісну терапію (досліджується гіперфункція та гіпофункція досліджуваної залози

шляхом введення гормонів); 3) трансплантацію залоз (пересадка органу або його частини).

➤ *Біохімічні методи* – фізіологічне визначення гормонів і їх метаболітів у рідинах; вивчення хімічної структури і штучний синтез гормону.

Сьогодні для цих же цілей використовують і інші методичні прийоми, засновані на досягненнях сучасної радіоелектроніки, ядерної фізики, оптики і інших наук.

*Фактори, що впливають на функцію ендокринних органів*, можуть бути розділені на наступні групи:

➤ *Екзогенні чинники* (фактори зовнішнього середовища), тобто екологічні фактори, до яких належать: - *фізичні* (радіаційні, гравітаційні, механічні, психогенні); - *хімічні* (лікарські речовини, хімічні речовини, що використовуються в побуті і промисловості, гіпоксія, неповноцінне харчування); - *біологічні* (віруси, інфекції).

➤ *Ендогенні чинники* (фактори внутрішнього середовища), які включають: - *зміни спадкових структур* (генетичний чинник); - *ендокринні захворювання*; - *порушення кровообігу та іннервації*.

Роль факторів зовнішнього і внутрішнього середовища в регуляції та діяльності ендокринних залоз не викликає сумніву. Свій регулюючий вплив вони проявляють або зниженням (гіпофункція залози), або посиленням секреції гормонів (гіперфункція залози).

**Загальні механізми розвитку ендокринної патології.** Ендокринна патологія виникає внаслідок органічних ушкоджень чи функціональних порушень на будь-якому рівні ендокринної системи. Її причинами можуть бути хромосомні аномалії, мутації генів, бактеріальні або вірусні інфекції, інтоксикації, йонізуюче опромінення, різні види стресу, пухлини, крововиливи тощо.

За патогенезом і клінічними проявами розрізняють ендокринну *гіпо-*, *гіпер-* і *дисфункцію*. Остання зумовлена надходженням у кров аномальних форм гормонів (зокрема, тропних гормонів гіпофіза) або різноспрямованими порушеннями утворення гормонів у залозі.

Якщо патологічний процес починається із залози внутрішньої секреції та призводить до порушення її секреторної діяльності (найчастіше через появу пухлини в залозі), цю ендокринну патологію називають *первинною*. За таким принципом виникають інсулінозалежний цукровий діабет; гіпотиріоз, гіпофізарна карликовість, акромегалія тощо.

Ендокринні розлади можуть мати *вторинне* походження внаслідок неадекватної гіпофізарної регуляції, що призводить до посилення чи ослаблення секреції гормонів. Наслідки такої вторинної патології залежать від того, чи є гіпофізарна патологія частковою або генералізованою. Так, нейроендокринна патологія характеризується порушенням механізму зворотних зв'язків у системах типу центральна нервова система–гіпофіз–периферична ендокринна



залоза (наприклад, хвороба Іценка–Кушинга є наслідком гіперпродукції кортикотропіну). У випадках патології гіпофізу (наприклад крововиливи) розвивається недостатність усіх ендокринних залоз, які перебувають під контролем тропних гормонів гіпофіза. Парціальна гіпофізарна недостатність призводить до порушення відповідної периферичної залози.

Порушення секреції гіпофізарних гормонів часто спричинюється розладами гіпоталамічної регуляції чи психоемоційними впливами, які реалізуються через нейроендокринну систему – *третинна* ендокринна патологія.

Зважаючи на функціональні взаємозв'язки між залозами внутрішньої секреції, можна пояснити й виникнення *множинної* ендокринної патології. Прикладом її є порушення функції яєчників у разі гіпо- чи гіпертирозу, множинні неоплазії ендокринних залоз тощо.

Припускається можливість „програмування“ нейроендокринних порушень у системах репродукції, вуглеводного обміну, стрес-реактивності внаслідок гормонального дисбалансу (надлишок чи дефіцит андрогенів, глюкокортикоїдів, інсуліну, нестача тироїдних гормонів) в організмі матері й плода під час вагітності.

Певну роль у патогенезі ендокринних захворювань та їх ускладнень відіграють аутоімунні процеси та інші порушення діяльності імунної системи. При цьому лабораторними дослідженнями виявляють зміни кількісного та якісного складу гуморальних антитіл (наприклад, до тироглобуліну), лімфоцитів Т і В, циркулюючих імунних комплексів, антитіл до рецепторів гормонів (інсуліну, тиротропіну).

Також у багатьох випадках ендокринні розлади зумовлені надмірно низькою чи високою чутливістю тканин до дії гормонів. Так, у патогенезі цукрового діабету провідну роль відіграє резистентність тканин до дії інсуліну, що розвивається на фоні гіперінсулінемії й гіперглікемії. Зазвичай, причиною цих порушень є природжена або набута патологія рецепторних і післярецепторних механізмів реалізації біологічної дії гормонів.

**Функціональна активність ендокринної системи** залежить від здатності залоз внутрішньої секреції продукувати необхідну кількість гормонів (*1-й фактор*). Більшість гормонів, які секретуються периферичними ендокринними залозами, транспортується до відповідних органів або тканин-мішеней у зв'язаному з білками крові стані (*2-й фактор*). Наприклад, тиреоїдні гормони зв'язуються тироксинзв'язувальними глобулінами, преальбумінами та альбумінами. При цьому білки крові, в основному, виконують транспортну функцію, а пов'язані з ними гормони біологічно неактивні, тобто нездатні комплексуватися з відповідним рецептором. Для того, щоб відбулась взаємодія гормону з рецептором, гормони повинні дисоціювати з фракції, зв'язаної з білками крові. Як правило, фракція вільного гормону складає невелику частину від його загальної кількості, яка циркулює в кровоносній системі, але саме ця фракція забезпечує характерний для

нього біологічний ефект. Зміна кількості білків крові, які зв'язують гормони, призводить до розвитку патологічних станів, що зумовлені надлишком чи нестачею ефекту відповідного гормону.

Важливою умовою нормального функціонування ендокринної системи є також стан тканини-мішені – тканини, які є чутливими до дії певного гормону та відповідають специфічним біологічним ефектом на цю дію (*3-ій фактор*). Здатність тканин-мішеней реагувати на відповідний гормон визначається наявністю рецепторів, які здійснюють взаємодію з цим гормоном. Наприклад, адренкортикотропний гормон (АКТГ) циркулює по всьому організму, але лише в наднирниках є рецептори, які здатні комплексуватися з ним. Тому, органом або тканиною-мішенню для АКТГ є наднирник, де гормон здійснює свою біологічну дію – стимулює процеси стероїдогенезу. Зміна функціонального стану рецепторного апарату призводить до виникнення тих самих симптомів, якими проявляються надлишкова або недостатня секреція відповідних гормонів.

Отже, ендокринну функцію організму забезпечують системи, у які входять: ендокринні залози (секретують гормон), циркуляційний транспорт гормонів та відповідні органи або тканини-мішені (відповідають на дію гормонів).

*Таким чином, залози внутрішньої секреції – це органи, що складаються із специфічних залозистих клітин, які спеціалізуються на виробленні і виділенні у внутрішнє середовище організму особливих біологічно активних речовин – гормонів, що беруть участь в регуляції та інтеграції функцій організму і які поступають у просвіт кровоносних і лімфатичних судин, тобто у внутрішнє середовище організму.*

## **ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ГОРМОНИ**

Ендокринній системі належить провідне місце в спеціалізованому управлінні різноманітними процесами життєдіяльності на рівні цілісного організму. Ендокринна система за допомогою гормонів, що нею продукуються, а також у взаємодії з іншими системами, впливає на метаболізм, фізіологію та морфологію клітин, тканин і органів. Таким чином, для ендокринної системи ключовим поняттям є „гормон“. Крім гормонів існує велика кількість інших хімічних сполук (біологічно активних речовин), які поряд з гормонами, нервовою системою або

самостійно здійснюють регулюючий або модулюючий ефект на функцію органів і систем організму.

**Гормони та їх фізіологічні ефекти.** *Гормонам належить істотний вплив на всі фундаментальні життєві процеси: визначають інтенсивність синтезу білка і ДНК, розміри клітин, їх мітотичну активність, ростові процеси; диференціювальну активність генів, формування клітинного фенотипу, і, як наслідок, диференціювання клітин та тканин, розвиток організму; формування статі та розмноження; різноманітні форми адаптації та підтримки гомеостазу; поведінку та розумову діяльність.*

Термін „гормон“ вперше був введений фізіологами Бейлісом і Старлінгом у 1905 р., під яким автори позначали органічні сполуки, що утворюються спеціалізованими тканинами (ендокринна залоза) і через потік крові впливають на інші тканини. Нині терміни „гормон“, „гормони“, „гормональний“ застосовують по відношенню до органів ендокринної системи та біологічно активних речовин, що ними продукуються.

За сучасним визначенням *гормонами, як правило, вважають хімічні речовини-посередники, які секретуються безпосередньо в крово- та лімфотік спеціалізованими (ендокринними) клітинами, синтезуються та вивільняються у відповідь на специфічні сигнали, діють на різні органи і тканини, що містять молекули рецепторів до конкретних гормонів та знаходяться на значній відстані від місця їх утворення (дистантна дія).* Навіть в дуже незначних кількостях вони здатні здійснювати вплив на різні функції організму (фізіологічна концентрація більшості гормонів коливається в межах  $10^{-7}$ – $10^{-12}$  М).

До внутрішньої секреції здатні не лише спеціалізовані ендокринні залози, але й окремі клітинні групи, які не об'єднані структурно у самостійні органи.

➤ Серед них виділяють *нейромедіатори* (норадреналін, ацетилхолін,  $\gamma$ -аміномасляна кислота (ГАМК), серотонін, гістамін), які синтезуються в нервових клітинах та вивільняються нервовими закінченнями. Вони діють на дуже короткій відстані від місця синтезу (паракринна дія) і, як правило, коротший час, порівняно з гормонами.

➤ *Метаболіти* – неспецифічні продукти внутрішньоклітинного енергетичного обміну речовин, які постійно виділяються у кров клітинами організму, звільняючись від їх надлишку. Деякі метаболіти мають біологічну активність, тобто можуть забезпечити виникнення

певних пристосувальних реакцій організму ( $\text{CO}_2$ , молочна кислота). Рівень біологічної активності метаболітів, порівняно з активністю гормонів, невисокий, тому їхня регуляторна дія проявляється лише в разі їх виділення у великих кількостях. Це може бути при будь-якій ситуації, коли посилюється діяльність будь-яких клітин організму і, як наслідок, збільшується інтенсивність внутрішньоклітинного метаболізму.

➤ *Гормоноїди*, або місцеві (тканинні) гормони, – неоднорідна за своїм складом група гуморальних факторів, для яких спільним з гормонами є той факт, що вони утворюються в організмі з метою забезпечення його різних пристосувальних реакцій. Тканинні гормони виділяються деякими тканинами без участі спеціалізованих органів і, потрапляючи в кров, найчастіше діють на невеликій відстані від місця виділення (місцева або ізокринна дія). Прикладом таких тканинних гормонів є активні речовини, що виділяються залозами травного тракту і впливають на його моторну та секреторну діяльність (гастрин, секретин і ін.). Як тканинні гормони слід назвати речовини, що виділяються тканинами, з широким спектром місцевих регулюючих впливів (гістамін у ділянці свого виділення розширює артеріоли, збільшує проникність капілярів; серотонін, діючи місцево, звужує судини, знижує проникність судин; простагландини – регулюють і координують скорочення гладких м'язів).

До гормоноїдів також відносять медіатори (виділяються в синапсах), які беруть участь у гуморальній регуляції. Так, якщо в синапсі медіатор не встигає повністю зруйнуватись або поглинутись, він може потрапити в тканинну рідину і кров, забезпечуючи регуляторну дію на найближчі клітини.

Слід зазначити, що загальноприйнятих критеріїв, які дозволяють чітко розмежувати гормони й гормоноїди, не існує.

➤ У ЦНС з  $\beta$ -ліпотропіну утворюються *нейроендокринні пептиди* (нейрогормони),  $\alpha$ - і  $\beta$ -ендорфіни, енкефаліни.  $\beta$ -ендорфін має анальгезувальну дію, енкефаліни відіграють роль нейротрансмітерів. У гіпоталамусі (підгорбова ділянка проміжного мозку) поблизу з нервовими елементами містяться нейросекреторні клітини, які синтезують гормони і хімічні регулятори передньої та середньої часток гіпофізу (ліберини і статини) і забезпечують взаємозв'язок нервової та гормональної регуляції функцій. Найбільш важливими гіпоталамічними нейротрансмітерами є дофамін, норадреналін, адреналін. Їх синтез і метаболізм включає: а) поглинання нейроном

специфічних амінокислот (попередників нейротрансмітерів – триптофан, тирозин, глутамінова кислота); б) синтез моноамінів за участю специфічних ферментів; в) звільнення моноамінів з гранул у відповідь на різні стимули, які викликають деполяризацію нервової мембрани; г) зв'язування звільнених нейротрансмітерів рецепторів постсинаптичного нейрона або рецепторами пептидергічного нейрона, який секретує один із гіпоталамічних гормонів; д) метаболізм вільного нейротрансмітера або зворотнє його поглинання та трансдукцію в гранули, де він зберігається.

➤ Важливою групою біологічно активних речовин, які несуть інформацію, виступають у ролі агентів, „посланців“ або „вторинних посередників“ гормонів на внутрішньоклітинному рівні. До них відносяться циклічні нуклеотиди – циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ) та циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ), кальцій та деякі продукти гідролізу фосфоліпідів, зокрема фосфорильований фосфатидилінозитол.

➤ Специфічну групу гормонів складають *гастроінтестинальні* гормони і *ангіотензин*, що не є продуктами ендокринних залоз. Перші синтезуються і виділяються в кров інкреторними клітинами, які входять до складу різних залоз шлунково-кишкового тракту. Ангіотензин утворюється безпосередньо в крові в результаті взаємодії одного з білків плазми крові ( $\alpha_2$ -глобуліна) з активатором – ферментом реніном, що виділяється в кров інкреторними клітинами юктагломерулярного апарату нирок. Звільнення реніну спричиняє перехід із горизонтального положення у вертикальне, зменшення внутрішньосудинного тиску й циркулюючого об'єму крові внаслідок дегідратації, кровотечі, прийому діуретиків, стресової ситуації, підвищення активності симпатичної нервової системи, стимуляції секреції глюкагону, брадикініну, серцевої недостатності і цирозу печінки, зменшення кровотоку в нирковій артерії. При цьому в різних органах один і той самий гормон спричиняє різні впливи. Наприклад, ангіотензин у надниркових залозах викликає продукцію альдостерону, в ЦНС – є регулятором спраги, у серцево-судинній системі спричинює скорочення кардіоміоцитів і гладеньких м'язів судин.

➤ Отримано багато даних про *шлунково-кишкові гормони*, які секретуються клітинами або скупченнями клітин (ентериноювою системою), що розміщені у тканинах шлунково-кишкового тракту і відносяться до так званої *APUD-системи* (*amine content* – вміст амінів; *precursor uptake* – поглинання попередників;

decarboxylation – декарбоксилування). Вони здатні поглинати й накопичувати попередників біогенних амінів з наступним їх декарбоксилуванням і утворенням біологічно активних речовин і поліпептидних гормонів. Певні клітини APUD-системи також утворюють нейропередавачі та нейротрансмітери. Сюди відносять також гістамін, серотонін і  $\gamma$ -аміномасляну кислоту; вони діють на дуже короткій відстані від місця синтезу й менший час, ніж пептидні, стероїдні, білкові та тиреоїдні гормони.

Шлунково-кишковий тракт (ШКТ) – це найбільший ендокринний орган. Серед клітин циліндричного епітелію, через які відбувається всмоктування, і екзокринних секреторних клітин, які виділяють свій вміст у просвіт шлунка чи кишечника, розміщені високоспеціалізовані клітини, які приймають сигнал із просвіту ШКТ від певних складових частин їжі. Ці сигнали передаються в середину клітин, що викликає звільнення депонованих у гранулах гормонів через протилежний бік клітин безпосередньо у кров. Гормони розносяться до клітин-мішеней, спричиняють відповідний біологічний ефект. Зокрема, вони надходять у підшлункову залозу і сенсibiliзують відповідні ендокринні клітини до дії звичайних харчових речовин. Таким чином, ендокринні клітини шлунка і кишечнику здатні "брати пробу" із вмісту травного тракту і "попереджувати" відповідні ендокринні клітини підшлункової залози про необхідність наступної роботи.

*Гастрини* утворюються G-клітинами антральної частини шлунка. Виділено декілька гастринів пептидної природи, які відрізняються кількістю амінокислотних залишків. Гастрини зумовлюють секрецію обкладовими клітинами соляної кислоти, а також стимулюють секрецію гормонів підшлункової залози – інсуліну і глюкагону. Вважають, що гастрин індукує синтез ферменту гістидиндекарбоксилази, який каталізує утворення гістаміну. Останній запускає багатостадійний механізм регуляції секреції HCl у шлунку. Утворення гастрину гальмується секретином і соматостатином.

*Секретин* утворюється клітинами слизової дванадцятипалої кишки. За хімічною природою – це поліпептид із 27 амінокислот. Виділення секретину викликається зниженим рН у верхній частині дванадцятипалої кишки, тобто надходженням кислого вмісту із шлунка. Секретин стимулює вивільнення соку підшлункової залози, що містить гідрокарбонати, але відносно бідний ферментами. Меншою мірою секретин сприяє звільненню жовчі і секретії кишечного соку. У шлунку він пригнічує секрецію гастрину, стимулює виділення пепсину. Також гальмує рухливість шлунка і тонкого кишечника.

*Холецистокінін* вивільняється із клітин дванадцятипалої кишки під дією поліпептидів і триацилгліцеринів, що знаходяться у просвіті кишечника. Стимулює секрецію підшлункового соку, багатого ферментами, і скорочення жовчного міхура. Раніше вважали, що існує окремий гормон, який стимулює секрецію підшлункового соку, і назвали його панкреозиміном. Тепер з'ясовано, що це один і той самий поліпептид із 33 амінокислотними залишками.

Холецистокінін також стимулює виділення гідрокарбонатів і інсуліну підшлунковою залозою, перистальтику ШКТ.

Клітинами слизової тонкого кишечника продукуються вазоактивний інтестинальний пептид (VIP) і шлунковий інгібіторний пептид (ШІП). VIP гальмує секрецію соляної кислоти, викликаного гастрином і гістаміном, секрецію пепсину і розслаблює м'язи шлунка. Стимулює секрецію електролітів і води підшлунковою залозою і посилює відтік жовчі. Характеризується судинорозширювальною і гіпотензивною дією. ШІП гальмує секрецію шлункового соку, HCl, пепсину, гастрину. Разом з глюкозою стимулює секрецію інсуліну. Рівень ШІП у крові зростає при прийманні їжі з глюкозою і жиром.

Клітини ШКТ продукують також соматостатин, ентоероглюкагон, серотонін, адреналін, норадреналін, гістамін, дофамін, мелатонін, речовину P, нейротензин, ендорфіни і енкефаліни, метіонін, вобензим. Майже всі вони утворюються в мозку та інших тканинах. Ефекти багатьох гормонів ШКТ перекриваються.

*Простагландини* – група речовин, вихідним продуктом для синтезу яких *in vitro* є арахідонова кислота, а оскільки фосфоліпіди усіх клітинних мембран мають арахідонову кислоту, то і всі клітини організму потенційно можуть бути джерелом простагландинів (рис. 2). Вони синтезуються у відповідь на гормональну та нейромедіаторну стимуляцію, у деяких випадках підсилюючи, а в інших – послаблюючи гормональний ефект. У зв'язку з цим їх називають „модуляторами” дії гормонів. Ці сполуки отримали назву *простагландини*, оскільки вперше були виділені з простати. Простагландини (PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>1</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGG<sub>2</sub> та ін.), тромбоксан, простациклін утворюються з ендоперекисів арахідонової кислоти за участю ферментного комплексу циклооксигенази. Простагландини впливають на стан серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, репродуктивної системи та органів дихання, є медіаторами запалення, лихоманки та певних типів болю, певні простагландини впливають на жіночу репродуктивну функцію (особливо велика їх роль при родах), дихальну та травну системи (табл. 4).

➤ *Нирки*, які виконують основну видільну функцію, є також своєрідною ендокринною залозою: юкстагломерулярні клітини секретують у кров гормон *ренін*, під впливом якого ангіотензиноген перетворюється в ангіотензин, а останній сприяє синтезу та вивільненню альдостерону. Також в нирках синтезується *еритропоетин*, який стимулює розвиток та вивільнення еритроцитів з кісткового мозку.

➤ У *печінці* також виявлені клітинні групи, які продукують та виділяють у кров речовини, що регулюють судинний тонус, еритропоез та інші важливі функції організму.

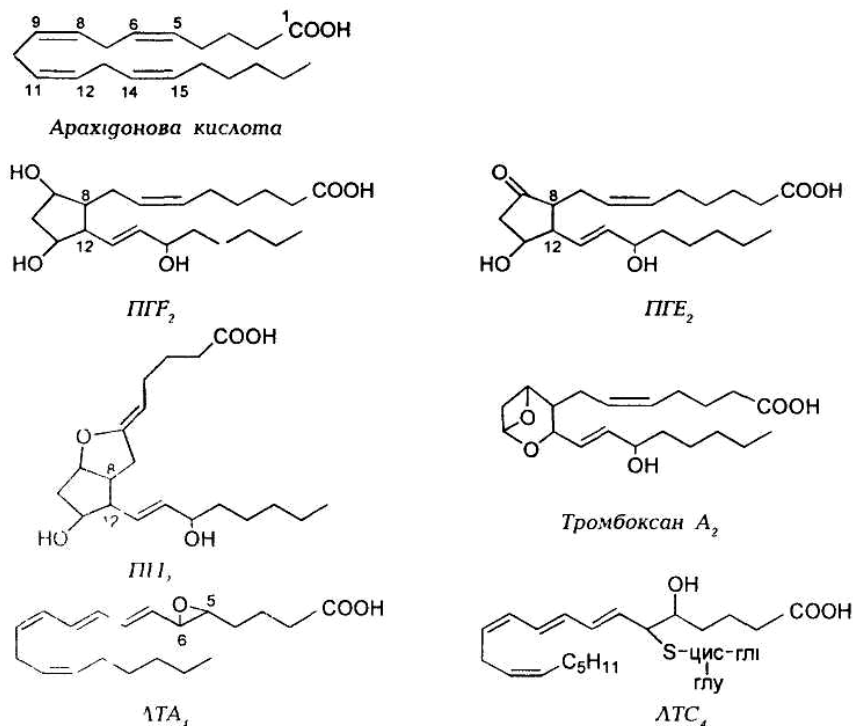


Рис. 2. Структура арахідонової кислоти, простагландинів (ПГF<sub>2</sub>, ПГE<sub>2</sub>, ПГI<sub>2</sub>), тромбоксан А<sub>2</sub> і лейкотрієнів (ЛТА<sub>4</sub>, ЛТС<sub>4</sub>).

Таблиця 4

### Основні ефекти простагландинів

Процес	Місце дії	Ефект
<b>Скорочення або розслаблення гладкої мускулатури</b>	Легені Матка ШКТ Судини	розширення (ПГE <sub>2</sub> ) і скорочення (ПГF <sub>2</sub> ) бронхів скорочення (ПГF <sub>2</sub> ) скорочення (ПГE <sub>2</sub> ) розширення (ПГE <sub>2</sub> , ПГА); звуження ПГF <sub>2</sub>
<b>Водно-електролітний обмін</b>	Нирки	стимуляція діурезу й екскреції натрію (ПГА, ПГE <sub>1</sub> ) пригнічення виділення Na <sup>+</sup> (ПГE <sub>2</sub> )
<b>Синтез і секреція гормонів</b>	Кора надниркових залоз Щитоподібна залоза Жовте тіло	стимуляція стимуляція; пригнічення (ПГF <sub>2</sub> )
<b>Ліполіз</b>	Жирова тканина	Гальмування дії ліполітичних гормонів
<b>Секреція соляної кислоти</b>	Слизова оболонка шлунка	Гальмування (ПГE)
<b>Імунні реакції</b>	Лімфоцити, макрофаги	Модуляція активності

**Кініни плазми крові.** До найсильніших судинорозширювальних речовин в організмі відноситься брадикінін із групи кінінів плазми крові. Кініни утворюються у крові і тканинах із білків-попередників – кініногенів. Кініногени крові синтезуються в печінці. Найважливіші представники кінінів – брадикінін (містить 9 амінокислотних залишків) і калідин (містить додатковий залишок



лізину, тому його іноді називають лізин-брадикініном). Дані пептиди утворюються в результаті протеолітичного розщеплення кініногену під дією ферментів – калікреїнів плазми крові чи тканин, а також трипсину, плазміну. В крові є інгібітори калікреїнів білкової природи. Кініни розслаблюють гладенькі м'язи судин, знижують кров'яний тиск. Крім того, кініни підвищують проникність капілярів, що призводить до набряку і болю. Вважаються медіаторами процесу запалення (разом з гістаміном, серотоніном, простагландінами). Період напіврозпаду кінінів складає всього 20-30 секунд. Вони розщеплюються специфічними пептидазами крові та інших тканин – кініназами. Механізм розслаблення судин брадикініном опосередковується його дією на ендотеліальні клітини. Брадикінін стимулює синтез і секрецію ендотеліального фактора розслаблення (ЕФР), а також індукує вивільнення ендотеліальними клітинами факторів розслаблення – простагландіну та ендотелійзалежного фактора гіперполяризації (нестійкого метаболіту арахідонової кислоти).

➤ *Серце* теж виконує ендокринну функцію: у передсерді синтезуються та виділяються в кров *передсердний натрійуретичний гормон*, який є пептидом та впливає на процеси ретенції натрію нирками.

➤ Тимчасовою ендокринною залозою жіночого організму є *плацента*, яка має високу гормоноутворюючу функцію.

Часто гормони характеризують як речовини, що діють на віддалі від місця синтезу, або здійснюють свій біологічний ефект шляхом місцевої дифузії чи впливають на клітини, якими виробляються. Залежно від цього виділяють **різні способи дії гормонів** (рис. 3):

- 1) *телекринну (ендокринну) дію*: гормони діють на клітини-мішені, які віддалені від місця їх синтезу, дистантно, тобто приносяться до останніх з током крові (ендокринна регуляція);
- 2) *паракринну дію*: гормони, які секретуються однією клітиною, діють шляхом місцевої дифузії на клітини-мішені, які знаходяться безпосередньо біля клітин-продуцентів;
- 3) *аутокринну дію*: гормони діють безпосередньо на клітини-продуценти.

За літературними джерелами існує дещо ширша класифікація способів дії гормонів (Балаболкін, М.М., 1989):

- 1) *гормональна, або власне ендокринна, дія*: гормон виділяється з клітини-продуцента, потрапляє в кров, з током якої підходить до органа-мішені, діючи на значній відстані від місця продукції гормону;
- 2) *ізокринна, або місцева, дія*: гормон синтезується в одній клітині та здійснює свій вплив на клітину, яка розміщена в тісному контакті з першою (клітиною-продуцентом);
- 3) *нейрокринна, або нейроендокринна, дія*: гормон, який вивільняється з нервових закінчень, виконує функцію нейротрансмітера або

нейромодулятора (речовина, яка змінює (як правило, підсилює) дію нейротрансмітера);

4) *паракринна дія*: гормон з місця синтезу потрапляє у міжклітинний простір, з якого здійснює свій вплив на розміщені навколо клітини-мішені.

5) *аутокринна дія*: гормон діє на клітину, яка його продукує, змінюючи її функціональну активність, тобто клітиною-мішенню є клітина-продуцент.

Низка авторів до вище перерахованих додають ще два способи дії:

6) *юкстакринна дія* (є різновидом паракринної дії): гормон не надходить у міжклітинну рідину, а передає свій сигнал через плазматичну мембрану поряд розміщеної іншої клітини;

7) *солінокринна дія*: гормон з однієї клітини надходить у просвіт протоки іншої клітини, здійснюючи на неї специфічну дію.

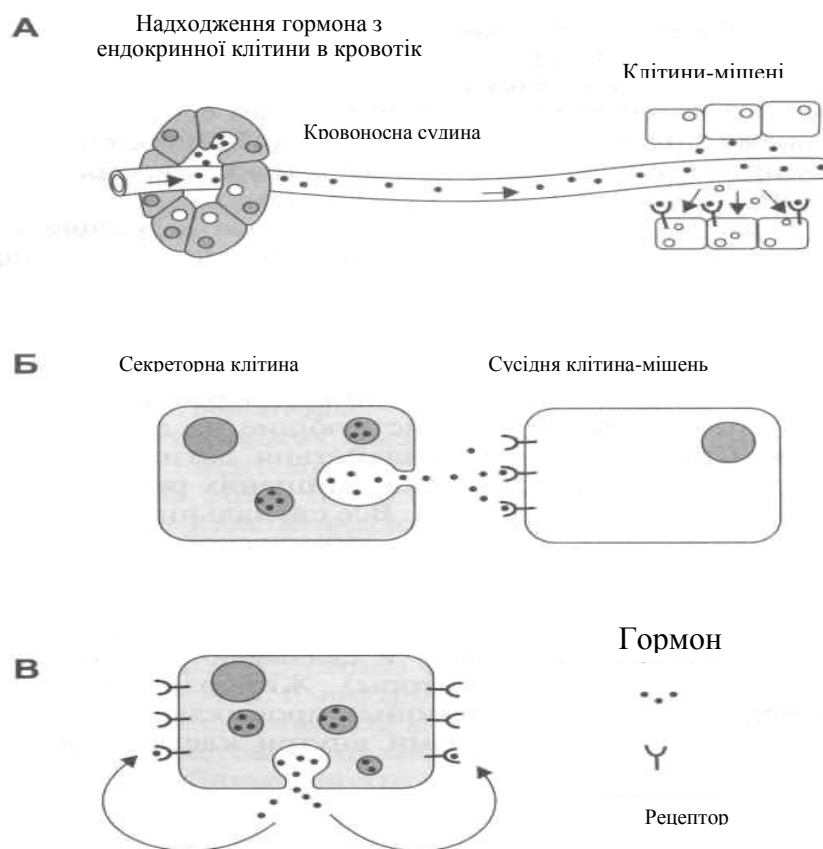


Рис. 3. Способи взаємодії гормонів: А – ендокринний; Б – паракринний; В – аутокринний.

Проте, між цими поняттями важко провести чітку межу, оскільки справжні гормони, зокрема гормони гіпоталамуса, до зустрічі зі своїми клітинами-мішенями можуть проходити дуже короткий шлях. Інші, наприклад, тестостерон і естроген, здійснюють як телекринну, так і паракринну дію.

**Класифікація гормонів.** Гормони представлені біоорганічними сполуками різної хімічної природи, які мають особливу структуру, що й зумовлює їх високоспецифічну біологічну активність як системних регуляторів фізіологічних процесів. Сталість хімічної структури в організмі дозволяє здійснювати дистантну дію (ендокринний спосіб регуляції). Свої функції гормони можуть здійснювати завдяки комплементарній відповідності хімічної структури як гормону, так і зв'язуючого центру гормонального рецептора в реагуючій клітині, та здатності утвореного гормон-рецепторного комплексу запускати специфічну дію гормонального складу на клітину. Аналіз хімічної структури та фізичних властивостей гормонів дає змогу, по-перше, вивчити механізми реалізації їх біологічних ефектів, шляхів синтезу, транспорту та периферичного метаболізму; по-друге, – створює раціональну основу для розробки методів їх аналітичного визначення та штучного синтезу самих гормонів, їх активних аналогів та антигормонів.

❖ *За хімічною структурою гормони, а також інші біологічно активні речовини регуляторного характеру поділяють на чотири групи: стероїдні, пептидні, похідні амінокислот та похідні арахідонової кислоти (або похідні 20-вуглецевих ненасичених жирних кислот).*

**I. Стероїдні гормони** представлені поліциклічними сполуками ліпідної природи, є похідними холестеролу (циклопентанпергідрофенантрени – поліциклічного вуглеводню, який складається з трьох шестичленних та одного п'ятичленного вуглецевого кілець).

Характерною особливістю стероїдних сполук є те, що вони малорозчинні у воді та добре – в органічних сполуках, білкових мембранах. Гормональні стероїди, завдяки своїй ліпофільності та високій спорідненості до різних білкових розчинів, легко проникають через плазматичні мембрани та можуть вільно секретуватися стероїдогенними клітинами у кров (тому стероїдні гормони належать до неполярних сполук), а з неї – всередину реагуючих клітин. Стероїдні гормони мають досить стабільну компактну трьохмірну просторову

конфігурацію. Секреція стероїдних гормонів відбувається без участі секреторних міхурців. Рецептори неполярних молекул розташовані всередині клітини-мішені (такі рецептори називають ядерними). Холестерол надходить в клітини ззовні. Синтез стероїдних гормонів багатоетапний процес, що відбувається за участю десятків ферментів, розташованих в ендоплазматичній сітці та мітохондріях.

До *стероїдних гормонів* належать похідні чотирьох гіпотетичних стероїдів, що містять різне число вуглецевих атомів: прегнану (C<sub>21</sub>-стероїди); андростану (C<sub>19</sub>-стероїди); естрану (C<sub>18</sub>-стероїди); холестану (похідні з неповним кільцем В (вітамін D та його деривати)).

1) *Прегнанові стероїдні гормони* представлені двома основними групами – *кортикостероїдами* (гормони кори наднирників) та *прогестинами* (гормони яєчників та плаценти). Структуру більшості кортикостероїдів вперше вивчено вченими Кендаллом і Рейхштейном (1935–1938), у 1952 році Тевтоном описано структуру альдостерону. За біологічною активністю *кортикостероїди* поділяють на *глюкокортикоїди* та *мінералокортикоїди*.

До *глюкокортикоїдів* належать кортикостерон та кортизон (є найбільш активними), кортизон, 11-дегідрокортикостерон, 1 $\alpha$ -оксикортикостерон. Деякі з перерахованих стероїдів (кортизон, 11-дегідрокортикостерон) проявляють глюкокортикоїдну активність лише в дослідах *in vitro*, оскільки вони перетворюються в активні глюкокортикоїди (кортизол чи кортикостерон відповідно). Справжніми, тобто синтезованими корою наднирників, глюкокортикоїдами є кортизол, кортикостерон та – в деяких риб – 1 $\alpha$ -оксикортикостерон, яким, у певній мірі, притаманна мінералокортикоїдна активність.

Глюкокортикоїди є регуляторами вуглеводного та білкового обмінів, основні функції яких полягають у: - підвищенні кількості глікогену в печінці та концентрації глюкози в крові; - гальмуванні синтезу білку в лімфоїдній тканині, м'язах та сполучній тканині (катаболічний ефект); - стимулюють утворення білка в печінці (анаболічний ефект); - підвищують резистентність організму до різного роду подразників (адаптивний ефект); - у великих дозах здійснюють антизапальну та десенсибілізуючу дію. Такий вплив глюкокортикоїдів зумовив їх використання при лікуванні захворювань, в основі яких лежать алергічні процеси та запалення. З метою посилення біологічної активності природних кортикостероїдів, створено їх багаточисленні синтетичні аналоги (преднізолон, синалар, лакортен та ін.), які значно підсилюють (приблизно у 4 рази) специфічну глюкокортикоїдну та антизапальну активність.

До *мінералокортикоїдів* відносять: альдостерон, 18-оксикортикостерон, 11-дезоксикортикостерон, 18-оксидезоксикортикостерон та 11-дезоксикортизол. Найбільш активним є альдостерон (його мінералокортикоїдна активність переважає у 100 разів, порівняно з аналогічною активністю інших гормонів даної групи). У нормі альдостерон є єдиним секретуючим

мінералокортикоїдом, синтез та секреція якого характерні для наземних тварин.

Функція мінералокортикоїдів полягає у стимуляції затримки  $\text{Na}^+$  у крові та виділення  $\text{K}^+$  та  $\text{H}^+$ .

До *прогестинів (гестагенів)* належать *прогестерон* (відкритий Корнером та Аленом (1928), хімічна структура описано Скоттом та ін. (1934)), *17 $\alpha$ -оксипрогестерон* та *20 $\alpha$ -дигідропрогестерон*, що продукуються яєчниками та плацентою.

Прогестини є важливими регуляторами жіночих статевих циклів у всіх хребетних, вагітності – у ссавців, деяких специфічних функцій яйцепроводів – у яйцекладних тварин, а також індукторами дозрівання ооцитів. Прогестерон та *17 $\alpha$ -оксипрогестерон* є важливими проміжними продуктами біосинтезу кортикостероїдів, андрогенів та естрогенів. Прогестини мають визначену структурну подібність з кортикостероїдами, що й зумовлює спорідненість їх деяких біологічних властивостей.

У клінічній та тваринницькій практиці широко відомі синтетичні аналоги гестагенів (етистерон, норетинодрел та ін.), які разом з естрогенами використовують як протизапліднюючі засоби.

2) *Андростанові стероїдні гормони* є похідними гіпотетичного  $\text{C}_{19}$ -стероїду андростану та належать до гормональних стероїдів андрогенного ряду. Найважливіший андрогенний гормон – *тестостерон* (його структура вперше описана Давидом (1935)), що утворюється та секретується в інтерстиціальних клітинах сім'яника, а також яєчниках, плаценті та, можливо, корі наднирників.

Іншими гормонами андрогенного ряду є андростендіон, дегідроепіандростерон, дегідроепіандростерон-сульфат, 11-оксиандростерон, адреностерон. Дані сполуки гормональної активності практично не мають, проте, деякі з них можуть перетворюватись на периферії в тестостерон, і навпаки, тестостерон може переходити в андростендіон та дегідроепіандростерон.

Біологічне значення тестостерону, окрім андрогенного ефекту (стимуляція чоловічого статевого апарату), полягає в анаболічному впливі дії на різні тканини (м'язи, нирки, печінку, матку), тобто у збільшенні в них синтезу білка.

На основі анаболічних властивостей андрогенів створено синтетичні похідні тестостерону, в яких андрогенні властивості послаблені, анаболічні – збережені або підсилені. Такі сполуки, названі анаболічними стероїдами (або стероїдними анаболіками), характеризуються потужними анаболічними нефро-, міо-, гепатотропними ефектами, посилюють гемопоез та у великих дозах посилюють лінійний ріст організму, діючи на епіфізарні хрящі трубчастих кісток. Таким чином, створено препарати (діанабол, нерабол та ін.), які використовуються при лікуванні різних захворювань (кахексії, гіпофізарній карликовості, опіків, різних травм, анемії, серцевої недостатності) та в м'ясному тваринництві.

3) *Естранові стероїдні гормони* є похідними  $\text{C}_{18}$ -стероїду естрану (їх структура розкрита Бутенандтом (1931-1934), Мерріаном (1931-1932) і Дойзі (1931-1932)). До цієї групи відносяться:

- *естрадіол* ( $E_2$ ) – жіночий статевий гормон, що стимулює прояв вторинних жіночих статевих ознак; синтезується в яєчниках та, певною мірою, інтерстиціальними клітинами сім'яників; у ссавців також в плаценті;

- *естрон* (фолікулін, або  $E_1$ ) та *естріол* ( $E_3$ ) – синтезуються інтерстиціальними клітинами сім'яників або, у певній кількості, утворюються із андрогенів у периферійних тканинах (мозку, жировій тканині, печінці).

Характерні особливості структури естрогену (18-членний вуглецевий скелет стероїдної молекули, ароматизація кільця А) визначають можливість ефективної його взаємодії з клітинними рецепторами; дана властивість найбільш характерна для естрадіолу. Також естрогенові гормони мають, на відміну від інших стероїдних гормонів, слабокислі властивості (за рахунок наявності фенольного кільця).

4) Холестанові стероїдні гормони – похідні  $C_{27}$ -стероїду холестерану та його аналогів; до цієї групи відносяться холестерин та жовчні кислоти.

До складу *холестанових гормонів* входять 1,25-диокси-вітамін  $D_3$  (1 $\alpha$ , 25-диоксихолекальциферол) та група *екдизонів* – гормонів комах і ракоподібних.

Вітамін  $D_3$  (холекальциферол) надходить в організм з їжею та є жиророзчинною, малоактивною сполукою. У печінці і нирках початкова форма вітаміну гідрокслюється із утворенням 1 $\alpha$ , 25-диоксихолекальциферолу. Диоксипохідні вітаміну є активною, або гормональною, формою та є важливими регуляторами кальцієвого і фосфорного обмінів разом з паратгормоном і кальцитоніном (вперше їх особливості дослідженні Пушоном та ін., 1962).

*Екдизони* –  $C_{27}$ -стероїдні сполуки з кисневими функціями. Найбільш активною формою є екдистерон. Екдизони виділяються в гемолімфу, стимулюють линьку у ракоподібних, на личинковій стадії розвитку комах – процеси линьки та перетворення в лялечку, а на стадії лялечки – диференціювання імагінальних дисків личинок в органи дорослих тварин, тобто процеси метаморфозу. Екдизоноподобні речовини знайдені і у різних рослин. Вперше  $\alpha$ -екдизон був виділений з лялечок тутового шовкопряда Бутенандтом і Карлсоном (1954).

**II. Пептидні гормони.** Білково-пептидні гормони (малі пептиди, олігопептиди, прості білки, глікопротеїни) є найбільш численною, різноманітною за складом і варіабельною у порівняльно-біологічному плані групою гормональних сполук. За хімічною структурою та фізіологічними функціями усі пептидні гормони поділяють на такі підгрупи: 1) нейрогіпофізарні пептиди; 2) гіпоталамічні рилізінг-фактори; 3) ангіотензини; 4) гіпофізарні гормони ряду АКТГ; 5) гормони типу глюкагону і гормони шлунково-кишкового тракту; 6) інсулін і його гомологи; 7) гормони тимусу; 8) атріопептиди; 9) поліпептидні гормони, що регулюють обмін Са і Р; 10) одноланцюгові (мономерні) білково-пептидні гормони ряду СТГ; 11) димерні глікопротеїнові гормони.

Характерними особливостями пептидних гормонів є їх здатність безпосередньо проникати через біологічні мембрани (є гідрофільними),

тому для їх секреції використовуються механізми екзоцитозу. За рахунок такої властивості, рецептори пептидних гормонів вбудовані у плазматичну мембрану клітини-мішені, а передачу сигналу до внутрішньоклітинних структур здійснюють вторинні посередники. Формування секреторних міхурців відбувається в комплексі Гольджі. Секреторні мембранні міхурці, що містять пептидні гормони, зливаються зсередини з плазмолемою секреторної клітини, в результаті чого вміст бульбашок виявляється ззовні клітини. Екзоцитоз стимулює викликане деполяризацією клітинної мембрани збільшення концентрації  $Ca^{2+}$  у цитоплазмі.

1) Нейрогіпофізарні гормони – *вазопресин, окситоцин*, інші природні гормони та їх аналоги – представлені нанопептидами, що утворюються в крупних ядрах переднього гіпоталамусу, зберігаються в задній частці гіпофізу (нейрогіпофізі) і секретуються нею в кров.

До даної групи входить дев'ять природних гормонів, що відрізняються амінокислотними залишками. Будова нейрогіпофізарних гормонів вперше розшифрована Дю-Віньо (1953-1956). Нині синтезовано усі відомі природні гормональні сполуки та більше 600 їх аналогів.

Усі нейрогіпофізарні гормони за особливостями структури і прояву біологічних ефектів поділяють на дві гомологічні групи: групу *вазопресину* з перевагою антидіуретичного та вазопресорного ефектів і групу *окситоцину*, для якої характерні ефекти на гладенькі м'язи матки, молочні залози та сім'яносні протоки.

У групу *вазопресину* (синтезується лише у ссавців) входять:

- *антидіуретичні гормони* – аргінін-вазопресин (синтезується у більшості ссавців) та лізин-вазопресин (характерний для деяких парнокопитних (домашніх свиней, диких кабанів, гіпопотамів та ін.); антидіуретичний гормон (АДГ), що містить фенілаланін, характеризується антидіуретичними і вазоактивними властивостями: їх впливу на скорочення матки та молочні залози майже не виявлено (окситоцинові властивості не виявлені).

- *вазотоцин* (характерний для усіх хребетних, окрім ссавців), що утворюються в ділянці супраоптичних ядер гіпоталамусу і характеризуються наявністю однієї з основних амінокислот аргініну або лізину. Проте, вазотоцин, що містить і окситоцинові сполуки (фенілаланін заміщено ізoleyцином), характеризується послабленими антидіуретичними і вазоактивними властивостями, але здійснює сильніший вплив на матку і молочні залози. Вазотоцин – гормон, що поєднує структурні та функціональні властивості вазопресинів і гормонів окситоцинового ряду.

Основною функцією гормонів вазопресинового ряду є регуляція водневого обміну та тону судин, причому цей вплив може виявлятися протилежним по спрямованості, залежно від класу хребетних.

У групу *окситоцинових* нанопептидів входять *окситоцин, мезотоцин, ізотоцин (іхтіотоцин), глумітоцин, валітоцин і аспаратоцин*, що утворюються в

ділянці паравентрикулярних ядер гіпоталамуса. Гормони окситоцинового ряду містять залишок однієї з амінокислот – лейцину, глутаміну або валіну, серину або аспарагіну, ізoleyцину (існує припущення, що йому належить провідна роль у прояві окситоцинових ефектів). Основною функцією гормонів даної групи є вплив у ссавців на стимуляцію скорочень матки і виділення молока під час акту смоктання (найбільш активний окситоцин).

Аналіз функціональних властивостей різних ділянок пептидного ланцюга нейрогіпофізарних гормонів показав, що у з'єднанні їх з циторецепторами відповідних органів-мішеней провідна роль належить вазопресину, який забезпечує з'єднання переважно вазопресиноними рецепторами клітин екскреторних органів і артеріол. Наявність окситоцину зумовлює найбільшу спорідненість гормону до окситоцинових рецепторів клітин гладеньких м'язів матки та міоепітеліальних утворень молочних залоз. Проте, обидва типи гормонів можуть зв'язуватися, з різною інтенсивністю, з обома типами рецепторів і конкурувати один з одним за з'єднання, від чого залежатиме сила специфічного ефекту.

2) Гіпоталамічні рилізінг-фактори (РФ) – група нейрогормонів (синтезуються в дрібних ядрах гіпоталамуса та, частково, в інших ділянках мозку і деяких периферичних тканинах), клітинами-мішенями яких є ендокринні клітини передньої частки гіпофіза. З функціональної точки зору рилізінг-гормони класифікують на *ліберини* (рилізінг-гормони, які сприяють посиленню синтезу і секреції відповідного гормону в ендокринних клітинах передньої частки гіпофіза) і *статини* (рилізінг-гормони, що пригнічують синтез і секрецію гормонів у клітинах-мішенях). Припускають, що у високих концентраціях норадреналін і АДГ також можуть характеризуватись РФ-активністю. На даний час відомо 15 РФ, які приймають участь в регуляції секреції гормонів аденогіпофізу. Ліберини і статини по аксонах гіпоталамічних нейронів досягають серединного підвищення, де секретуються в кровеносні судини портальної системи кровотоку, з яких по комірних венах гіпофіза надходять у передню частку гіпофіза і регулюють активність її ендокринних клітин (табл. 5).

Таблиця 5

**Ефекти гіпоталамічних нейрогормонів на секрецію гормонів аденогіпофізу**

<i>Нейрогормон</i>	<i>Гормон гіпофізу</i>	<i>Ефект</i>
<i>ТТГ-РГ</i>	ТТГ, пролактин	↑
<i>Кортиколиберин</i>	АКТГ	↑
<i>Соматоліберин</i>	СТГ	↑
<i>Пролактиностатин</i>	Пролактин	↓
<i>Меланостатин</i>	Меланотропіни	↓
<i>Соматостатин</i>	СТГ, ТТГ, АКТГ	↓
<i>Гонадоліберин</i>	ЛГ, ФСГ	↑



Існування гіпоталамічних рилізінг-факторів вперше було передбачене Хенсі (1937) і Гаррісом (1949-1952) та доведено дослідженнями упродовж 1955-1965 рр. під керівництвом Гарріса, Маккена, Гіллеміна, Шеллі, та ін.

Група *гіпоталамічних ліберинів* включає: соматоліберин, гонадоліберин, тиреоліберин і кортиколіберин; *статинів* – соматостатин і пролактиностатин.

*Соматоліберин* – пептид, що містить 44 амінокислотних залишків, синтезується нейросекреторними нейронами дугоподібного ядра гіпоталамуса та деякими пухлинами острівкових клітин підшлункової залози. Гіпоталамічний соматоліберин стимулює секрецію гормону росту в передній частці гіпофізу. Рецептор соматоліберину належить до типу рецепторів секретину, пов'язаних з G-білком (стимулює аденілатциклазу, цАМФ, протеїнкінази; активує кальцієві канали, збільшує  $Ca^{2+}$  у цитозолі, екзоцитоз секреторних бульбашок).

*Гонадоліберин* – ген *LHRH* кодує амінокислотні послідовності для гонадоліберину. Клітинами-мішенями для гонадоліберину є гонадотрофи передньої частки гіпофіза. Він є ключовим нейрорегулятором репродуктивної функції, стимулює синтез і секрецію ФСГ і ЛГ у продукуючих гонадотрофи клітинах. Рецепторами гонадоліберину є трансмембранні глікопротеїни, пов'язані з G-білком.

*Тиреоліберин* – трипептид, що синтезується багатьма нейронами ЦНС (зокрема, нейросекреторними клітинами паравентрикулярного ядра). Клітинами-мішенями є тиреотрофи та лактотрофи передньої частки гіпофіза. Основними функціями даного РФ є стимуляція секреції пролактину з лактотрофів, тиреотропіну з тиреотрофів та, у патологічних ситуаціях, – гормону росту із соматотрофів. З'єднання тиреоліберину з рецепторами активує в клітинах-мішенях G-білок, що призводить до активації фосфоліпази  $A_2$  і синтезу похідних арахідонової кислоти.

*Кортиколіберини* – пептид з 41 амінокислотного залишку, синтезується в нейросекреторних клітинах паравентрикулярного ядра гіпоталамуса, плаценті, Т-лімфоцитах. Синтез даної гормональної сполуки знаходиться під контролем глюкокортикоїдів, які пригнічують синтез гіпоталамічного кортиколіберину та стимулюють синтез плацентарного кортиколіберину. Біологічний ефект кортиколіберинів проявляються у стимуляції синтезу та секреції АКТГ та інших продуктів експресії гена проопіомеланокортину. Кортиколіберин є координатором ендокринних, нейровегетативних і поведінкових реакцій у стресових ситуаціях. За вмістом кортиколіберину у крові на 18-му тижні вагітності можна виділити групи вагітних з передчасними і пізніми пологамі: до передбаченого терміну вміст у крові кортиколіберину різко зростає (можливо, цей гормон є сигналом початку пологів).

Рецептори кортиколіберину пов'язані з G-білком по типу секретину, що здійснює стимуляцію аденілатциклази, цАМФ, протеїнкіназ, активацію кальцієвих каналів, підвищення  $Ca^{2+}$  в цитозолі, екзоцитоз секреторних міхурців.

*Соматостатин* – циклічний тетрадекапептид, синтезується багатьма нейронами ЦНС (зокрема нейронами навколошлункової ділянки гіпоталамуса), D-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози, ендокринними клітинами шлунково-кишкового тракту та інших внутрішніх органів.

Соматостатин є сильним регулятором функцій ендокринної та нервової систем, інгібітором синтезу та секреції багатьох гормонів і секретів. Біологічний ефект соматостатину: пригнічення синтезу та секреції гормону росту, АКТГ і тиреотропного гормону; пригнічення секреції інсуліну та глюкагону; інгібування секреції гастрину, холецистокініну, секретину; пригнічення секреції реніну; інгібування шлункової секреції. Соматостатин здійснює свій вплив через пов'язані з G-білком мембрані високоафінні рецептори (інгібування аденілатциклази, цАМФ, зменшення  $Ca^{2+}$  в цитозолі, блокада екзоцитозу секреторних міхурців).

*Пролактиностатин* – ген *LHRH* кодує амінокислотні послідовності для пролактиностатину. Клітинами-мішенями є лактотрофи передньої частки гіпофіза. Функція даного гормону полягає у пригніченні секреції пролактину з лактотрофних клітин передньої частки гіпофіза.

*Меланостатин* – пригнічує утворення меланотропінів.

До ідентифікованих РФ відносяться також *дофамін* і *пентапептиди* (лей- і метенкефаліни). Дані речовини є опійними сполуками мозку, а в комплексі зі соматостатином складають комплексний РФ-лактостатин. Катехоловий аміндофамін (3-гідрокситирамін), що є проміжним продуктом метаболізму тирозину та попередником норадреналіну і адреналіну, надходить до клітин передньої частки гіпофіза через кров та інгібує секрецію фолікулоstimулювального, лютеїнізуючого, тиреотропного гормонів та пролактину.

3) *Ангіотензини* – пептидні гормони, що утворюються у крові та периферичних тканинах із крупномолекулярного білкового попередника – прогормона (ангіотензиногена), секретованого печінкою під впливом специфічних протеаз (вивчені Скеггсом, 1958, 1968). Первинним продуктом протеолізу неактивного ангіотензиногену є декапептид ангіотензин I, з якого за рахунок відщеплення двох амінокислотних залишків утворюється ангіотензин II – октапептид (на порядок вище проявляє свою біологічну активність). Також виявлено ангіотензин III (Вейн, 1974) – гептапептид, що утворюється відщепленням від попереднього аспарагінового залишку, має підвищену спорідненість до рецепторів кори наднирників.

Ангіотензинам властива виражена вазопресорна дія, їхня функція полягає, перш за все, у стимуляції секреції антидіуретичного гормону, а також у специфічній регуляції синтезу альдостерону корою наднирників.

4) *Гіпофізарні гормони ряду АКТГ, МСГ та ліпотропіну* представлені чотирима одноланцюговими пептидними гормонами, що утворюються в аденогіпофізі:  $\alpha$ - і  $\beta$ -МСГ, АКТГ (олігопептиди, що містять відповідно 13, 18 (у людини 22) і 39 амінокислотних залишки) та  $\beta$ -ліпотропіном (невеликий білок, що складається з 91-93 залишків амінокислот). АКТГ може синтезуватися також плацентою і, в умовах хронічної патології, тканиною легенів (особливо при онкозахворюваннях). Структура АКТГ та ліпотропіну була вперше описана Лі зі співавторами (1954 та 1965 рр. відповідно), МСГ – під керівництвом Гарріса (1956, 1957).

Гормони даної групи, не зважаючи на різний амінокислотний склад, розміри молекул та фізіологічну роль в організмі, мають певні спільні біологічні властивості:

- до структури входить ідентичний гептапептид, розташований в різних ділянках пептидної молекули гормонів; наявність якого пов'язують з такими функціональними властивостями, як вплив на пігментацію меланоцитів (меланоцитостимулювальна активність), жировий обмін у ліпоцитах (ліпотропна активність), стимуляція синтезу кортикостероїдів корою наднирників та проліферація його клітин (кортикотропна активність);

- до структури гептапептидного компоненту входить тетрапептид, функція якого полягає в регуляції усіма гормонами даного виду процесів формування і, особливо, утримання довготривалої пам'яті;

- кожна сполука представлена особливим гормоном, що виконує специфічну фізіологічну роль:  $\alpha$ - і  $\beta$ -МСГ – фізіологічні регулятори пігментації покривних тканин, а також координатори формування короткочасної пам'яті, умовних захисних та харчових рефлексів, стимулятори натрійурезу; АКТГ – контролює специфічну функцію кори наднирників; ліпотропін впливає на жировий обмін; інші ефекти гормонів є побічними;

- зберігаючи здатність проявляти всі види біологічної активності, заковані в гептапептидному фрагменті, кожен гормон здійснює посилення однієї з функціональних властивостей, що зумовлено адаптацією інших ділянок пептидного ланцюга на певні типи реагуючих клітин, забезпечуючи вибірковість, спрямованість його дії; результатом внутрішньомолекулярної взаємодії різних функціональних фрагментів поліпептидного ланцюга є основна специфічна активність того або іншого гормонального пептиду, яка найбільш виражена при їх фізіологічних концентраціях.

АКТГ та ліпотропін є не лише самостійними гормонами, але і попередниками інших: так, з АКТГ утворюється  $\alpha$ -МСГ і стимулятор секреції інсуліну острівковим апаратом підшлункової залози.

Аналіз первинної структури  $\beta$ -ліпотропіну як прогормона виявив, що цілісна молекула ліпотропіну гіпофіза має певні, слабо виражені, гормональні властивості. Показано, що у складі молекули ліпотропіну разом з  $\beta$ -МСГ і тетрапептидом пам'яті, розташованими в середині молекули, локалізовані фрагменти, які при відщеплюванні проявляють особливу біологічну активність. Вони викликають, зокрема, виражені морфієподібні (опійні) ефекти в мозку – знеболення, зняття відчуття страху та т.п. Згадані фрагменти ліпотропіну виявлені в різних відділах мозку.

5) Гормони типу глюкагону і гормони шлунково-кишкового тракту. Гормони даної групи є олігопептидами (містять 17–43 амінокислотних залишків), що утворюються ендокринними клітинами залоз шлунково-кишкового тракту і, певною мірою, пов'язані з процесами травлення (Уголев, 1975, 1978).

Гормони шлунково-кишкового тракту включають *підгрупи*, що мають істотну структурну схожість і загальні біологічні властивості:

- 1) *глюкагон* (панкреатичний і гастроінтестинальний) та *ентероглюкагони* (секретин, вазореактивний інтестинальний поліпептид (ВІП), гастроінгібітуючий

поліпептид (ГПП)), які в різній мірі стимулюють секрецію глюкози печінкою, ліполіз у жировій тканині, інсулінову активність підшлункової залози і скорочення серцевого м'язу (Седі ін., 1971);

2) *гастрин і панкреозимін*.

*Глюкагон* – 29-членний олігопептид (молекулярна маса ~ 3500), синтезується  $\alpha$ -клітинами острівкового апарату підшлункової залози, а також у шлунково-кишковому тракті; бере участь у регуляції вуглеводного і жирового обмінів (хімічна структура вперше розшифрована Штаубом зі співроб. (1955) і Бромером зі співроб. (1956, 1957)). Структура глюкагону ідентична майже у всіх хребетних, окрім риб (структура його істотно відрізняється); у ссавців глюкагон неефективний.

*Секретин* – олігопептид (27 амінокислотних залишків), утворюється у верхньому відділі тонкого кишечника, а також у D-клітинах підшлункової залози (також знайдений у головному мозку); основна функція пролягає в регуляції секреції підшлункового соку (Бейліс, Старлінг, 1902). Секретин зв'язується з особливими рецепторами клітин-мішеней, що не зв'язують глюкагон (останній у свою чергу взаємодіє із спеціальними рецепторами, що не зв'язують секретин).

*Вазореактивний інтестинальний поліпептид (VIP)* – містить 28 амінокислотних залишків; синтезується та секретується у стінках шлунково-кишкового тракту; приймає участь у регуляції тону судин і має загальні рецептори з секретином.

*Гастроінгібуючий поліпептид (ГПП)* складається з 43 амінокислотних залишків, 15 з яких майже однакові з глюкагоном, а 9 – із секретином.

*Гастрин* – олігопептид, що складається з 17 амінокислотних залишків; утворюється в шлунку і стимулює переважно кислу шлункову секрецію.

*Панкреозимін* – 33-членний пептид; біологічний ефект якого, в основному, полягає в регуляції панкреатичної секреції та жовчовиділення.

б) *Інсулін і його гомологи*. *Інсулін* – двохланцюговий поліпептид (короткий ланцюг А складається з 21 залишку амінокислот, а довший ланцюг В – 30 залишків), утворюється  $\beta$ -клітинами острівців Лангерганса, а також слинних залоз, складається з 51 амінокислотного залишку і має молекулярну масу ~ 6000. Інсулін, як гормон, відкритий Соболевим (1902) і препаративно виділений Бантінгом і Бестом (1921); первинна хімічна структура розшифрована Сенгером (1953), просторова – Ходжкіном (1972). Інсулін знайдений у представників всіх хребетних з деякою видовою відмінністю; інсулін і його аналоги виявлені в деяких мікроорганізмах, в клітинах ряду рослин і безхребетних тварин.

Інсулін є найважливішим регулятором основних видів проміжного обміну, стимулює в різних тканинах синтез глікогену і утилізацію глюкози, синтез білків і жирів. Аналіз функціональної ролі структурних елементів його молекули показав, що кожен ланцюг окремо біологічної активності не має, тобто, для прояву його фізіологічного ефекту необхідна жорстка просторова конфігурація його двохланцюгової молекули, скріпленої двома дисульфідними містками.

*Релаксин* – гормон яєчників і плаценти, подібний за будовою до інсуліну (молекула складається з двох ланцюгів (А і В), зв'язаних двома дисульфідними містками). Біологічне значення релаксину – стимуляція пологів у ссавців

(зумовлює лізис хряща росту тазової кістки, розслаблення зв'язок малого тазу, розкриття шийки матки і т.д.).

*Інсуліноподібні ростові фактори* (ІРФ-I і ІРФ-II) – білкові гістогормони (ІРФ-I складається з 70 амінокислотних залишків, ІРФ-II – з 67), які у структурному плані подібні до попередника інсуліну – проінсуліну. Вперше ІФР було ідентифіковано у 1956 р. та названо *фактором сульфатації*, оскільки він стимулює проникнення сульфату у хрящову тканину. Однак, згодом з'ясували, що він також стимулює утворення колагену, тому назву змінено на *соматомедин*. Нині відомо велику різноманітність соматомединів; вони належать до *факторів росту*, які впливають на різні тканини й органи. Головними (у людини, ймовірно, єдиними) соматомединами, що циркулюють, є *інсуліноподібний фактор росту I (ІФР-I, соматомедин C) та інсуліноподібний фактор росту II (ІФР-II)*. Ці фактори дуже подібні до інсуліну, однак у їхньому складі є С-ланцюги і подовжений А-ланцюг, який ще називають D-доменом. До цієї групи речовин належить і гормон *релаксин*, який у людини має дві споріднені форми подібні до ІФР-II.

Фактори росту тісно пов'язані з певними білками плазми крові, що пояснює порівняно тривалий період на півжиття соматомединів, що становить 2–4 год. Виявлено шість ІФР-зв'язувальних білків з різним поширенням у тканинах. Всі вони містяться в плазмі, причому ІФР-зв'язувальний білок-3 (ІФРЗБ-3) забезпечує 95% зв'язування ІФР у потоці крові. Рецептор ІФР-I дуже подібний до інсулінових рецепторів і, ймовірно, використовує такі самі внутрішньоклітинні механізми дії. Рецептор ІФР-II є рецептором манозо-6-фосфату, він має короткий внутрішньоклітинний домен, а механізм передачі ним сигналу невідомий. Секреція ІФР-I не залежить від гормону росту до моменту народження, однак, після народження його секреція стимулюється гормоном росту та має помітну ростостимулювальну активність. Його концентрація в плазмі крові збільшується в дитячому віці, досягає максимального рівня під час статевого дозрівання і знижується до низького рівня у старечому віці. ІФР-II значно менше підпадає під вплив гормону росту і відіграє роль у рості плоду до народження. У людського плоду з надмірною експресією цього фактора непропорційно ростуть органи, зокрема, язик, м'язи, нирки, серце і печінка. У дорослих ген ІФР-II експресується тільки у хоріоїдальному сплетенні і мозкових оболонках.

Концентрація соматомедину в організмі змінюється з віком. У крові новонародженого вона становить 0,3 од./мл, у 2-річному віці – 0,4–0,5 од./мл, у дорослих – 1–2 од./мл. Варіативна форма ІФР-I, на N-кінці якої нема залишків трьох амінокислот, виявлена у головному мозку людини; є також декілька варіантних форм людського ІФР-II. Матричну РНК ІФР-I, ІФР-II знайдено в печінці, хрящовій і багатьох інших тканинах, що свідчить про їхній синтез у цих тканинах.

Таким чином, дані гормональні сполуки мають інсуліноподібну та ростову активності, при цьому ІРФ-I, діючи через власні рецептори, здійснює переважно ростові ефекти в постембріональному онтогенезі організму, а ІРФ-II, діючи через особливі рецептори, викликають сильні інсуліноподібні ефекти (підвищення

проникності певних клітин до глюкози і амінокислот), в основному, в ембріогенезі.

7) Гормони тимусу представлені одноланцюговими олігопептидними гормонами, основною функцією яких є регуляція лімфопоєзу, імунних процесів, а також інтенсивність лінійного росту тіла, розвиток гонад, процеси нервово-м'язової передачі (Голдстейн, 1975; Лоу, Голдстейн, 1979). *Тимозин I* (молекулярна маса ~ 2600) і *тимозин II* (молекулярна маса ~3400) стимулюють імунну активність Т-лімфоцитів та їх проліферацію. *Тимопоетини I і II* (молекулярна маса ~ 5500) – індуктори певних властивостей Т-клітин та інгібітори нервово-м'язової передачі. *Гомеостатичний глікопептид* (молекулярна маса ~ 2000) – синергист СТГ відносно ростових процесів. *Гуморальний фактор тимусу* (молекулярна маса ~ 3200) – активатор реакцій Т-клітин на антигени.

8) Атріопептиди – представлені пептидами, що утворюються в міокарді (переважно в передсерді); серед них виділяють *атріальний натрійуретичний фактор* (АНФ) (містить 28 залишків амінокислот) і *кардіоділатин* (включає 67 амінокислотних залишків). Біологічний ефект атріопептидів полягає у підсиленні АНФ екскреції  $\text{Na}^+$  і загального діурезу, зниженні артеріального тиску; кардіоділатин здійснює також гіпотензивну дію.

9) Поліпептидні гормони, які регулюють кальцієвий і фосфорний обмін; дана група гормонів представлена *паратгормоном і кальцитоніном*.

*Паратгормон* – одноланцюговий поліпептид, що містить 84 амінокислотних залишки (молекулярна маса ~ 9500), утворюється в парацитоподібних залозах; основною функцією є підвищення кількості кальцію в крові (первинна структура вперше описана Аурбахом, 1970, 1972).

*Кальцитонін* – поліпептид, що складається з 32 амінокислотних залишків, з молекулярною масою ~3600 (структуру розшифровано одночасно Поттсом і Неєром, 1968 р.); утворюється в особливих С-клітинах, розташованих в щитоподібній залозі (у більшості ссавців) або в особливих ультимобранхіальних тільцях, і викликає гіпокальцимічний ефект (для його прояву необхідна цілісність його молекули).

10) Одноланцюгові (мономерні) білково-пептидні гормони ряду СТГ – представлені простими мономерними білками; найбільш активні форми цих гормонів складаються з 176-200 амінокислотних залишків (структура гормонів вперше розшифрована Лі з співав. (1970-1972) і Наялом (1973)). Біологічний ефект даних гормональних сполук проявляється у ростовій, анаболічній, гіперглікемічній, ліполітичній, лактогенній, нейротропній активності і вибірково регулюють багаточисленні функції печінки (найбільшими ростовими та анаболічними ефектами характеризується СТГ, лактогенними – пролактин).

*Пролактин* здатний викликати і ряд інших специфічних для нього ефектів: гальмування процесів диференціювання, стимуляція прояву материнських інстинктів, підвищення чутливості гонад до гонадотропінів, є осморегулятором у риб та ін.

*СТГ* здійснює свій специфічний ефект на клітини різного типу не лише самостійно, але і з допомогою ряду паратгормональних посередників (наприклад, інсуліноподібного ростового фактора), що доповнюють або підсилюють його дію.

Існує припущення, що молекула СТГ здійснює свій прямий та опосередкований вплив, заздалегідь розщеплюючись на фрагменти з різною біологічною активністю.

Особливий інтерес викликає яскраво виражена видоспецифічність ефектів СТГ, практично унікальна серед гормонів. Так, СТГ різних видів тварин неефективний для людини, а гормон росту людини неефективний для багатьох видів тварин (єдиною відомою твариною, що реагує на всі СТГ, є щур; така його сприйнятливість до гетерологічних гормонів росту пояснюється наявністю у нього множинних форм рецепторів СТГ, що взаємодіють з різними за структурою гормонами). Причиною видової специфічності дії СТГ є як значні міжвидові відмінності в структурі гормону, так і чітко визначена видова специфічність спорідненості рецепторів до структури ростового гормону даної групи видів.

11) Глікопротеїнові гормони – представлені гіпофізарними ЛГ, ФСГ, ТТГ і хоріонічним гонадотропіном (ХГТ), а також інгібітором (фолікулостатин) гонад. Це складні білки – глікопротеїни, що містять із поліпептидним ланцюгом вуглеводневі групи (останні становлять 15–30% маси всієї глікопротеїнової молекули). Молекулярна маса 30 кД.

Структура названих гормонів була вперше вивчена Пірсом (1971) та Лі (1972-1974). Глікопротеїнові гормони є димерними білками, що складаються з двох неоднакових глікопептидних субодиниць, кодованих двома різними генами: коротшої  $\alpha$ -субодиниці (складається з 89-96 залишків амінокислот, двох вуглеводних залишків, є маловаріабельною за складом) та  $\beta$ -субодиниці (значно варіабельнішою за складом, містить 113-119 амінокислотних залишків і 1-4 вуглеводних радикали).  $\alpha$ - і  $\beta$ -субодиниці зв'язані між собою нековалентно, за участю залишків тирозину обох ланцюгів. Доведено, що кожна субодиниця окремо не проявляє біологічної активності. Специфіка ефекту глікопротеїнових гормонів визначається характером  $\beta$ -субодиниці, проте можливість будь-якого із специфічних ефектів реалізується лише за умови асоціації  $\beta$ -ланцюга з  $\alpha$ -ланцюгом. Припускають, що специфічна спорідненість гормонів до відповідних рецепторів визначається  $\beta$ -субодиницею.

Слід зазначити, що ЛГ гіпофіза і плацентарний ХГТ близькі за структурою обох ланцюгів. Ці гормони стимулюють біосинтез статевих стероїдів в гонадах і плаценті, крім того, вони здатні викликати овуляцію. ФСГ підвищує чутливість гонад до ЛГ, стимулює сперматогенез і активність клітин Сертолі, зокрема, продукцію інгібіна. ТТГ – головний стимулятор щитоподібної залози.

До глікопротеїнових гормонів належать також, секретовані гонадами, гормони родини інгібіну – власне інгібін та активін (фолікулостимулін). Інгібін вибірково пригнічує, а активін стимулює секрецію ФСГ гіпофізом, здійснюють паракринний вплив на ріст і розвиток фолікулів, є модуляторами ароматизації андрогенів у клітинах яєчників.

**III. Похідні амінокислот** (катехоламіни) представлені такими гормонами, як адреналін, норадреналін, дофамін, тиреоїдні гормони (трийодтиронін, тироксин). Усі вони є похідними амінокислоти тирозин (серотонін – похідний триптофану, гістамін – похідний гістидину).

Катехоламіни не проникають через клітинні мембрани (окрім ароїдних гормонів), вони накопичуються в секреторних бульбашках і секретуються з клітин шляхом екзоцитозу. Їх рецептори вбудовані в плазматичну мембрану клітин-мішеней.

1) Катехоламіни. Катехоламінові гормоноїди – *адреналін* та *норадреналін* – синтезуються мозковим шаром наднирників (виявлені навіть у безхребетних), *дофамін* – гіпофізотропними ядрами гіпоталамуса. Ці сполуки є похідними молекули L-тироzinу, до кільцевої частини якого в 3-му положенні введена додаткова гідроксильна група (катехолове ядро), а бічний ланцюг декарбоксільований. Структура катехоламінів вперше описана Олдрічем (1901-1902 рр.).

Адреналін і норадреналін викликають два ряди ефектів, позначені як  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренергічний, що поєднанні із взаємодією катехоламінів відповідно з  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецепторами реагуючих клітин.  $\alpha$ -адренергічна дія охоплює такі швидкі ефекти, як скорочення мигальної перетинки, скорочення капсули селезінки, матки, сім'яносних проток, а також гальмування скорочень гладеньких м'язів шлунка, кишечника, сечового міхура. Відносно повільні  $\beta$ -ефекти приймають участь у регуляції серцевої діяльності, релаксації бронхів, гіперглікемії, гальмуванні перистальтики кишечника та шлунка. Встановлено, що для адреналіну більш властива  $\beta$ -адренергічна дія, а для норадреналіну –  $\alpha$ -адренергічна.

$\alpha$ -адреноефекти первинно пов'язані з деполяризацією або з гіперполяризацією клітинних мембран,  $\beta$ -адреноефекти – метаболічними зсувами в клітинах.

2) Дофамін, що секретується особливими нейросекреторними клітинами гіпоталамуса, здатний викликати гальмування секреції пролактина і, у меншій мірі, СТГ аденогіпофізом через спеціальні дофамінергічні рецептори. Його агоніст *парлодел* використовується при патологічній секреції молочних залоз у жінок (синдром галактореї).

3) Тиреоїдні гормони. В основі їх структури лежить тиронінове ядро, яке складається з 2 конденсуючих молекул у L-тироzinі. Найважливіша структурна характеристика гормонально-активних похідних тироніну – наявність в їх молекулі 3 або 4 атомів йоду. Такими є трийодтиронін і тироксин – гормони фолікулярних клітин щитоподібної залози хребетних, що здійснюють регуляцію енергообміну, синтезу білка і розвитку організму. Структура тироксину вперше охарактеризована Кендаллом (1915), трийодтироніну – Гроссом і Пітт-Ріверсом (1952).

На відміну від катехоламінів, тиронінові гормони за рахунок присутності в їх молекулі двох плоских бензолових кілець відносно погано розчинні у воді у нейтральному середовищі, проте їх водорозчинність може збільшуватись при збільшенні лужності середовища. Разом з тим, вони добре розчинні в деяких спиртах, що використовують при визначенні гормонів у плазмі крові і тканинах. Тиронінові сполуки мають виражену ліпофільність, тому легко можуть проходити через клітинні мембрани (катехоламіни такої здатності не мають).



Біологічна активність тиреоїдних гормонів визначається сукупністю структурних особливостей їх молекули: дифеніл-ефірним зв'язком, бічним ланцюгом (залишок аланіна) і йодфенольними функціями. Найважливішим фактором у прояві специфічної гормональної активності є міра йодування тироніну та положення атомів йоду в кільцях. Активні лише тироніни, що містять 3 або 4 атоми йоду. Деякі автори вважають, що трийодтиронін не тільки секретуючий гормон, але й активована на периферії форма тироксину. Вважають, що гормони щитоподібної залози є лише носіями (транспортерами) йоду – самостійного специфічного регулятора певних обмінних процесів у клітині. Ефект тиреоїдних гормонів виявляється в тій мірі, в якій у клітинах реагуючих органів і тканин відбувається дейодування гормонів, тобто вивільнення атомів йоду з органічних сполук. За певних умов йод здатний відтворювати окремі ефекти тиреоїдних гормонів. Проте, йод в молекулі тиреоїдних гормонів, очевидно, не має унікального самостійного значення, його роль зводиться до забезпечення структурної відповідності гормону і специфічного циторецептора.

4) Похідні триптофану – мелатонін – гормоноід епіфізу та ряду периферичних органів (Лернер і ін. 1959, 1968), головна функція якого – конденсування меланінів навколо ядра в меланофорах, що призводить до посвітління покривних тканин. Участь мелатоніну в регуляції пігментного обміну найбільш виражена у нижчих хребетних. Разом з впливом на пігментний обмін, мелатонін здатний в певних концентраціях викликати у різних видів хребетних антигонадотропний ефект, а також гальмувати інші функції гіпофіза.

5) Серотонін – утворюється та акумулюється в епіфізі, близький за структурою до мелатоніну та один із його попередників в процесі біосинтезу. Відповідно до цього мелатонін можна розглядати не тільки як похідне триптофану, але і як похідне серотоніна.

**IV. Похідні арахідонової кислоти (або похідні 20-вуглецевих ненасичених жирних кислот): простагландини, тромбоксани, простацикліни та їх похідні,** що мають високу і різнобічну фізіологічну активність, функціонуючи лише усередині клітини. Усі ці сполуки – ліпідні гідрофобні речовини.

Відомі представники даного класу гормонів у ссавців – *ретиноєва кислота* (і, можливо, її похідні), у комах – *ювенільні гормони*.

1) Ретиноєва кислота є гормональним похідним вітаміну А (ретинолу). Ретинол, поступаючи в організм з тваринною їжею або утворюючись з рослинних каротинів, піддається в печінці окиснювальним процесам: спочатку гідроксильна група перетворюється на альдегідну з утворенням ретиналя, потім в карбоксильну. Карбоксильована форма вітаміну А<sub>1</sub> і є гормоном – ретиноєвою кислотою (Каррер, 1936).

Ретиноєва кислота, подібно до її похідних, надходячи з печінки ссавців у кров, здійснює важливіші системні ефекти на ріст кісток і м'яких тканин, диференціювання слизових кишечника, ниркових каналців, певних залоз, дерми, сперматозоїдів. Інше, негормональне похідне вітаміну А – ретиналь – входить до складу родопсина в зоровому пурпурі сітківки ока.

2) Ювенільні гормони (гормони комах) – похідні метилових ефірів дієнових жирних кислот (Рьоллер, 1967), стимулюють ріст личинок, гальмують їх линьку і метаморфоз.

3) Простагландини, тромбоксани, лейкотрієни – похідні поліненасичених жирних кислот – ейкозаноїдів (C<sub>20</sub>). Дана група сполук є короткоживучими гістогормонами, що утворюються у хребетних практично в усіх клітинах; є залежними від гормональних стимулів.

*Простагландини (ПГ)* містять циклопентанове кільце (Бьоргстрем, 1962, Вейе, 1976), за структурою якого розрізняють 10 типів ПГ з різною біологічною активністю. Дані речовини мають високу та різноманітну біологічну активність: стимулюють скорочення матки, бронхів і міокарду; гальмують шлункову секрецію і агрегацію тромбоцитів; здійснюють протизапальну дію; стимулюють лізис жовтого тіла; включаються в ефекти багатьох дійсних гормонів і т.д. Відзначено, що препарати ПГ знайшли застосування в медицині: для викликання абортів, стимуляції пологів, лікування виразки шлунку і дванадцятипалої кишки.

*Тромбоксани (ТХ)* містять у своєму складі 6-членний гетероцикл (відомо два типи ТХ – А і В, що розрізняються за структурою гетероцикла, Вейн, 1976; Самуельсон, 1976), посилюють тромбоутворення та вазоконстрикцію судин (є антагоністами простагландинів).

*Лейкотрієни* не містять в своїй структурі циклічних ядер; їх відомо 6 типів (Самуельсон, 1979). Лейкотрієни здійснюють множинні біологічні ефекти: стимулюють скорочення кишечника і дихання; надають протизапальну дію; підвищують тонус коронарних судин; регулюють імунні процеси і т.д.

❖ За **фізичними властивостями** гормони, які мають різну хімічну структуру, поділяють на:

- *жиророзчинні або ліпофільні* (стероїди, йодтироніни);
- *водорозчинні або гідрофільні* (поліпептидні, глікопротеїнові, білкові гормони, катехоламіни).

Приналежність до якогось з цих класів зумовлює їх механізм дії. Це пояснюється тим, що жиророзчинні гормони можуть спокійно проникати через клітинну мембрану, яка складається переважно з бішару ліпідів, а водорозчинні цього не можуть.

❖ **Гормони** класифікують також **за залозами**, що їх продукують: наприклад, клітини передньої частки гіпофізу виробляють не менше шести гормонів: пролактин, лютинізуючий, фолікулостимулювальний та адренкортикотропний гормони, тиреотропін, гормон росту.

❖ **Структурно близькі речовини** окремих підгруп **гормонів** часто розглядаються разом, наприклад катехоламіни: *дофамін* (секретується особливими нейросекреторними клітинами гіпоталамуса), *норадреналін* і *адреналін* (синтезуються мозковим шаром наднирників).

❖ Деякі **гормони** регулюють певні фізіологічні функції, і тому їх групують саме **за функцією**. Наприклад, вазопресин (АДГ), альдостерон, ангіотензин та передсердні натрійуретичні фактори – впливають на підтримання гомеостазу рідини та електролітів. Інший приклад: гормони, які секретуються клітинами острівців Лангерганса, є хімічно різними, але функціонально вони дуже близькі: інсулін, глюкагон і соматостатин. Паратгормон, кальцитонін та холекальцифероли (похідні вітаміну В) регулюють гомеостатичну регуляцію рівня кальцію в організмі.

❖ **Гормональні системи** можуть включати гормони різних хімічних класів. Наприклад, до гонадотропної системи у жінок відносять: - один або кілька нейромедіаторів ЦНС; - пептидергічні нейрони, які секретують гонадотропін-релізінг (гонадоліберин) та гонадотропін-інгібуючий (гонадостатин) фактори; - клітини передньої частки гіпофіза трьох різних типів, що секретують лютинізуючий та фолікулостимулюючий гормони, пролактин; - стероїдні гормони, які виробляються специфічними клітинами яєчників та жовтого тіла (естрогени та прогестерон); - тканини-мішені (органи розмноження, молочні залози, мозок).

Слід відмітити, що ця система використовує хімічні переносники, які належать до моноамінів, олігопептидів, глікопротеїдів та стероїдів. Аналогічні системи існують для регуляції функції сім'яників, кори наднирників та щитоподібної залози.

❖ **Гормони, за ефектом дії**, в свою чергу, мають такий поділ:

- **ефекторні** – гормони, які здатні безпосередньо впливати на організми-мішені (інсулін);
- **тропні** – гормони, які регулюють синтез і виділення ефекторних гормонів, створюють тропний вплив на ендокринні залози (тропні гормони гіпофіза);
- **релізінг-гормони** – нейросекрети гіпоталамуса, які регулюють синтез і виділення тропних гормонів аденогіпофізом; їх поділяють на **ліберини** (збудники) та **статини** (інгібітори) тропної функції аденогіпофіза.

❖ **Гормони** різних ендокринних залоз **за спрямованістю своєї дії** можуть бути поділені на дві групи:

1) **Системні гормони** через кров впливають на різні системи організму (наприклад: гормони гіпофіза, щитоподібної залози, надниркових).

2) *Місцеві (локальні), тканинні гормони* діють в місці свого утворення.

Гормональний ефект залежить не тільки від кількості та властивостей молекул гормонів (правило попереднього стану), а й від реактивності ефектора (визначається числом і властивостями мембранних рецепторів до гормонів). Інформаційні міжклітинні взаємодії, що здійснюються гормонами, можна виразити наступною послідовністю дій: „сигнал (гормон) → рецептор → (другий посередник) → фізіологічна відповідь“.

Як носії інформації, гормони беруть участь у регуляції функцій організму, адаптують його до мінливого зовнішнього середовища, забезпечують ріст, розвиток та розмноження. Це можливо внаслідок координації специфічних функцій органів і систем при тісній взаємодії із ЦНС, активуючи каскад одних реакцій та пригальмовуючи інші.

Виходячи з цього, виділяють **три основні функції** гормонів:

**1. Гормони здійснюють вплив на ріст, диференціювання і розмноження тканин, фізичний, статевий та інтелектуальний розвиток людини.**

Так, у ембріона, що розвивається, гормони відіграють істотну роль у диференціюванні статевого тракту (тестостерон) та центральної нервової системи (тироксин). Наприклад, при нестачі гормонів щитоподібної залози порушується диференціація тканин (наприклад, якщо видалити у пуголовка щитоподібну залозу, то він продовжує рости, але метаморфозу у дорослу жабу не відбувається).

Гормони, як правило, необхідні для успішного становлення репродуктивних функцій. Запліднення, імплантація яйцеклітини, вагітність і лактація – всі ці процеси вимагають участі багатьох гормонів, які для особин чоловічої статі не менш важливі, ніж для особин жіночої статі. Одні і ті ж гормони у представників обох статей регулюють комплементарні функції, тобто диференціювання та розвиток сперматозоїдів та яйцеклітин. Відомо, наприклад, що при нестачі статевих гормонів проходить затримка розвитку вторинних статевих ознак; при недостатній секреції гормонів гіпофізу – порушується дозрівання статевих залоз і утворення специфічних статевих клітин.

Гормони необхідні для росту та розвитку організму, що росте. Оптимальний ріст зумовлюється спільною дією гормонів росту, тиреоїдних гормонів та інсуліну, причому присутність неадекватної кількості антагоністів інсуліну або стероїдних гормонів може гальмувати ріст. Наприклад, при нестачі соматотропіну різко знижується активність

білково-синтетичних процесів і внаслідок цього виникає затримка росту. Процес старіння супроводжується зниженням секреції статевих гормонів осіб, не залежно від статі; проте у жінок цей процес більш виражений.

## **2. Регуляція обміну речовин, який пристосовує організм до умов існування (адаптація).**

Гормони беруть важливу участь як у короткочасній, так і у довготривалій адаптації до клімато-географічних та інших умов середовища, кількості та якості вживаної їжі, регуляції надходження і засвоєння кількості рідини та електролітів в організмі, що надходять з оточуючого середовища.

## **3. Гормонам належить важлива роль у підсиленні і послабленні фізіологічних процесів (коригуюча дія), які протікають в організмі, тобто підтриманні гомеостазу.**

Так, скорочення серця можуть відбуватися і при відсутності адреналіну, навіть в умовах ізоляції серця з організму, але адреналін впливає на діяльність серця, прискорюючи ритм і збільшуючи силу його скорочення.

Таким чином, ендокринні залози беруть участь у всіх важливих процесах життєдіяльності організму. Загалом виділяють основні **напрямки впливу гормонів:**

- 1) *морфогенетичний вплив* (стимулюється формоутворення, диференціювання та ріст);
- 2) *метаболічний вплив* (дія на обмін речовин);
- 3) *кінетичний вплив* (включення певної діяльності);
- 4) *корегуючий вплив* (зміна інтенсивності функцій органів і систем).

Незалежно від хімічних та фізичних властивостей, походження, **гормони мають ряд спільних властивостей дії на органи і тканини,** серед яких найчастіше виділяють наступні.

1. Дія на гормон-чутливі клітини. Гормони не ініціюють нових реакцій у клітинах-мішенях. Здатність останніх підвищувати або знижувати свою активність під впливом гормонів притаманна самим клітинам-мішеням і з'являється у процесі їх диференціювання. Взаємодіючи з рецептором, гормони запускають послідовність реакцій, які в сукупності формують клітинну відповідь. Часто така відповідь буває координованою та включає прискорення одних біохімічних процесів з одночасним гальмуванням інших.

2. Специфічність гормонів. Кожен гормон характеризується певними, характерними лише йому: хімічною структурою, місцем

синтезу, функцією; тому, дефіцит одного гормону не може бути компенсований іншим гормоном або біологічно активною речовиною.

3. Дистантність дії. Гормони, як правило, переносяться кров'ю далеко від місця їх утворення і здійснюють вплив на віддалені органи і тканини. Цим вони відрізняються від медіаторів, які діють локально. Так, гормони щитоподібної залози стимулюють обмін речовин всіх, без винятку, клітинних структур організму. А гормони аденогіпофізу здійснюють вплив на щитоподібну залозу, наднирники, статеві залози.

4. Швидкість секреції. Гормони секретуються з різною швидкістю, яка залежить від присутності в крові субстратів, іонів, нейромедіаторів або інших гормонів. Секреція деяких з них, наприклад, АКТГ, має чіткі добові коливання, пов'язані з циклом сон–неспанья. Інших (наприклад, гонадотропінів) – підпорядковується ендogenousним “біологічним годинникам“, які працюють у різних часових шкалах: - протягом окремих періодів всього життя індивідуума (ембріональний період, дитинство, період статевого дозрівання, дітородний період, менопауза, старість); - протягом циклу вагітність–лактація; - протягом менструального циклу; - імпульсної секреції з регулярною періодичністю, що вимірюється хвилинами.

5. Метаболічна інактивація та екскреція. Гормони безперервно елімінуються з організму в результаті метаболічної інактивації та (або) екскреції. Для компенсації цих затрат повинна підтримуватись постійна продукція гормонів, тобто швидкість їх продукції повинна зростати у періоди підвищеної потреби в гормонах. Таким чином, процеси секреції гормонів та їх синтезу, хоч і можуть бути обмежені в певних експериментальних умовах, в нормі тісно взаємопов'язані.

6. Системи передачі інформації. Гормони функціонують в межах закритих систем передачі інформації зі зворотним зв'язком. Практично це означає, що як тільки гормон починає діяти на чутливу до нього клітину або групу клітин, одночасно виникає сигнал, який гальмує дію гормону. Гальмування активованої залози за принципом негативного зворотного зв'язку може бути зумовлене підвищенням концентрації іншого гормону (наприклад, підвищений рівень тироксину, який пов'язаний з підвищеною гіпофізарною секрецією ТТГ, впливає за механізмом зворотного зв'язку на тиреотрофи гіпофізу, перешкоджаючи їх стимуляції гіпоталамічним тиреотропін-релізінг-гормоном (ТРГ)). Другий загальний механізм, за допомогою якого

гальмується функція активованої залози, полягає в корекції фізіологічного зсуву, який є первинною причиною активації цієї залози.

**7. Висока біологічна активність.** Вона проявляється в тому, що гормони здійснюють фізіологічний вплив у малих концентраціях. Так, концентрація жіночого статевого гормону (естрадіол) у крові коливається від 0,2 до 0,6 мікрограмів ( $10^{-6}$  г) в 100 мл плазми. Вміст гормону росту вимірюється нанограмами –  $10^{-9}$  г. Гіпофіз реагує на пікограми ( $10^{-12}$  г) гіпоталамічних гормонів. Жодні інші хімічні продукти життєдіяльності, крім гормонів, не є ефективними в таких малих дозах.

**8. Час дії.** Час дії гормонів різний. Якщо розмістити біологічно активні речовини за термінами їх дії (від секунд до діб), то порядок виявиться наступним: - нейромедіатори (мілісекунди); - пептиди (секунди – хвилини); - білки і глікопротеїни (хвилини – години); - стероїди (години); - йодтироніни (добы).

При цьому слід враховувати, що пептидні або білкові гормони, результат дії яких можна спостерігати вже через кілька хвилин, можуть здійснювати і більш тривалий вплив (години, добы), якщо не вилучаються з реакційного середовища.

Час напіврозпаду ( $T_{1/2}$ ) гормонів у крові коливається від кількох секунд (у нейромедіаторів та пептидів), кількох хвилин (у інсуліну, вазопресину, катехоламінів) до декількох годин (у стероїдів) чи діб (у тироксину) (табл. 6).

Концентрація більшості гормонів в крові не є постійною. Вона, з одного боку, визначається інтенсивністю утворення та секреції гормону залозою, а з іншого – швидкістю поглинання, руйнування та виведення (табл. 7).

**Механізм дії гормонів.** Гормони є біоорганічними сполуками, характерною особливістю яких є те, що синтезуються спеціалізованими клітинами ендокринних залоз, а стабільність хімічної структури в організмі дозволяє здійснювати дистантну дію (ендокринний спосіб регуляції).

**Період напіврозпаду ( $T_{1/2}$ ) деяких гормонів у здорової людини  
(узагальнені середні дані)**

<b>Гормон</b>	<b><math>T_{1/2}</math></b>
<i>Тироксин</i>	4 доби
<i>Трийодтиронін</i>	45 год.
<i>Кортизол</i>	70–90 хв.
<i>Кортикостерон</i>	50–60 хв.
<i>Альдостерон</i>	30–50 хв.
<i>Тестостерон</i>	30–40 хв.
<i>Прогестерон</i>	90–195 хв.
<i>Естрадіол</i>	20–25 хв.
<i>СТГ</i>	15–17 хв.
<i>ТТГ</i>	10–12 хв.
<i>АКТГ</i>	10–15 хв.
<i>Мелатонін</i>	10–25 хв.
<i>Інсулін</i>	8–10 хв.
<i>Вазопресин</i>	15–20 хв.
<i>Рилізінг-гормони</i>	2,5–5,0 хв.
<i>Катехоламіни</i>	0,5–2,5 хв.

**Нормальні рівні гормонів та їх метаболітів у біологічних рідинах**

<b>Показник</b>	<b>Норма за Міжнародною системою одиниць</b>	<b>Показник</b>	<b>Норма за Міжнародною системою одиниць</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>ПЛАЗМА КРОВІ</b>		<i>Фолітропін</i>	
<i>Кортикотропін</i>	0-33,0 пмоль/л	До настання статевої зрілості	0-5,1 мОД/л
<i>Лютропін</i>			
У жінок:		У жінок:	
до статевого дозрівання	0-2,6 мОД/л	у фолікулярну фазу менструального циклу	3-12 мОД/л
у фолікулярну фазу менструального циклу	1,6-10,2 мОД/л	у період овуляції	5-35 мОД/л
		у лютеїнову фазу	2-10 мОД/л
		у постменопаузі	37-125 мОД/л
у період овуляції	7,4-65 мОД/л	У чоловіків	1,6-12 мОД/л
у лютеїнову фазу	0,9-14 мОД/л	<b>Надниркові залози</b>	
у постменопаузі	10,5-42 мОД/л		
під час вагітності	0-1,1 мОД/л	<i>Адреналін</i>	



1	2	3	4
У чоловіків	0,8-6 мОД/л	У положенні стоячи	0-764 пмоль/л
<i>Пролактин</i>		У положенні лежачи	0-600 пмоль/л
У жінок	0-15мкг/л	<i>Альдостерон</i>	111-860 пмоль/л
У чоловіків	0-10 мкг/л		
<i>Соматотропін</i>		<i>Кортизол</i>	
У жінок	0-440 пмоль/д	8-12год (натще)	138-690нмоль/л
У чоловіків	0-264 пмоль/л	12-20год	138-410нмоль/л
<i>Тиротропін</i>		20-24 год	0-276 нмоль/л
У дітей віком:		<i>Норадреналін</i>	
до 3 діб	0,68-29 мОД/л	У положенні стоячи	1,18-10 нмоль/л
4-30 діб	0,51-11 мОД/л	У положенні лежачи	0,41-4,43 нмоль/л
2-12 міс	0,55-6,71 мОД/л	<b>Острівцевий апарат підшлункової залози</b>	
1-6 років	0,45-3,6 мОД/л		
7-12 років	0,61-5,2 мОД/л	<i>Глюкагон</i>	0-60 нг/л
13-16 років	0,36-4,7 мОД/л	<i>Інсулін</i>	22-123 пмоль/л
У дорослих	0,23-4 мОД/л	<i>С-Пептид</i>	0,1-1,22 нмоль/л
<b>Парацитоподібні залози</b>			
<i>Паратиреоїдний гормон</i>	1,6-6,8 пмоль/л	під час використання пероральних протизаплідних засобів	15-120 пмоль/л
<b>Статеві залози</b>			
<i>Прогестерон</i>		<b>Щитоподібна залоза</b>	
У жінок:		<i>Кальцитонін</i>	0-28 пмоль/л
у фолікулярну фазу менструального циклу		<i>Тироксин загальний</i>	51-141 нмоль/л
у період овуляції	0-5 нмоль/л	<i>Тироксин вільний</i>	
у лютеїнову фазу	0-50 нмоль/л	У дітей віком:	
у постменопаузі	3,5-67 нмоль/л	до 3 діб	13,5-38,4 пмоль/л
У вагітних:	0-4,4 нмоль/л	4-30 діб	11,7-35,8 пмоль/л
I триместр		2-12 міс	9,4-30 пмоль/л
II триместр	23-137 нмоль/л	1-6 років	11,1-29,1 пмоль/л
III триместр	67-343 нмоль/л	7-12 років	10,7-22,2 пмоль/л
У чоловіків	170-933 нмоль/л	13-16 років	12,1-26,9 пмоль/л
<i>Тестостерон</i>	0-5,3 нмоль/л	У дорослих	11,8-24,6 пмоль/л
У жінок;		<i>Трийодтиронін загальний</i>	1,54-3,85 пмоль/л
під час використання пероральних протизаплідних засобів	0-2,1 нмоль/л	<i>Трийодтиронін вільний</i>	
	0-0,35 нмоль/л	У дітей віком:	
		до 3 діб	3,7-15,3 пмоль/л
		4-30 діб	4,2-12,6 пмоль/л
		2-12 міс	3,8-11,8 пмоль/л
У чоловіків	5,2-22,9 нмоль/л	1-6 років	4,2-13,5 пмоль/л
<i>Дегідроепіандростерон</i>		7-12 років	4,4-12,6 пмоль/л
У жінок	7-18 нмоль/л	13-16 років	5,1-10,6 пмоль/л
У чоловіків	6-15 нмоль/л	У дорослих	4,0-7,8 пмоль/л
<i>Дегідроепіандростерону сульфат</i>		<b>СЕЧА</b>	
		<b>Надниркові залози</b>	
У жінок:		<i>Адреналін</i>	11-76 нмоль на добу
репродуктивного віку	2,1-8,8 мкмоль/л		

у постменопаузі	0,3-1,6 мкмоль/л	<i>Альдостерон-18-глюкуронід</i>	8-55 нмоль на добу
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
У чоловіків	5,2-8,8 мкмоль/л	<i>Альдостерон вільний</i>	0,19-0,55 нмоль на добу
<i>Естрадіол</i>			
У жінок:		<i>Альдостерону секреція</i>	149-479 нмоль на добу
до настання статевої зрілості	0-130 пмоль/л	<i>Ванілілмигдальна кислота</i>	8-30 мкмоль на добу
у фолікулярну фазу менструального циклу	26-650 пмоль/л	<i>ДОФА</i>	41-558 нмоль на добу
у лютеїнову фазу	110-900 пмоль/л	<i>Дофамін</i>	656-5024 нмоль на добу
у постменопаузі	7-170 пмоль/л		
<i>Сумарні 17-КС</i>		у лютеїнову фазу	11-44 нмоль на добу
У жінок віком:			
20-40 років	17-62 мкмоль на добу	у постменопаузі	0-14 нмоль на добу
41-60 років	17-42 мкмоль на добу	У чоловіків	0-23 нмоль на добу
61-75 років	14-24 мкмоль на добу	<i>Естрон</i>	
У чоловіків віком:		У жінок:	
20-40 років	28-86 мкмоль на добу	у фолікулярну фазу	15-44 нмоль на добу
41-60 років	24-62 мкмоль на добу	у період овуляції	40-115 нмоль на добу
61-75 років	14-52 мкмоль на добу	у лютеїнову фазу	37-85 нмоль на добу
<i>Норадреналін</i>	47-236 нмоль на добу	у постменопаузі	3-26 нмоль на добу
17-ОКС		У чоловіків	11-30 нмоль на добу
Вільні 17-ОКС	0,36-2,21 мкмоль на добу		
Сумарні 17-ОКС	6-21 мкмоль на добу	<i>Естріол</i>	
		У жінок:	
		у фолікулярну фазу	21-69 нмоль на добу
<b>Статеві залози</b>			
<i>Прегнандіол</i>		у період овуляції	45-187 нмоль на добу
У жінок:			
у фолікулярну фазу	4,7-8,7 мкмоль на добу	у лютеїнову фазу	62-215 нмоль на добу
у лютеїнову фазу	12-25 мкмоль на добу	у постменопаузі	2-30 нмоль на добу
у постменопаузі	3,1-6,2 мкмоль на добу	У чоловіків	3-38 нмоль на добу
У чоловіків	1,6-6,7 мкмоль на добу	<i>Естрогени сумарні за Брауном</i>	
<i>Тестостерон</i>		У жінок:	
У жінок	19-57 нмоль на добу	у фолікулярну фазу	13-82 нмоль на добу

У чоловіків віком до 45 років	152-751 нмоль на добу	у період овуляції	161-323 нмоль на добу
<i>Естрадіол</i>		у лютеїнову фазу	78-372 нмоль на добу
У жінок:			
у фолікулярну фазу	11-37 нмоль на добу	у постменопаузі	6-56 нмоль на добу
у період овуляції	15-51 нмоль на добу	У чоловіків	30-82 нмоль на добу

Гормони характеризуються певними особливостями:

1. *Так, утворення гормонів відбувається в спеціалізованих ендокринних популяціях клітин.* Спеціалізовані ендокринні клітини, тобто клітини, що виконують тільки функцію продукції та секреції гормонів, представлені в організмі епітеліальними залозистими клітинами різного ембріонального походження або нейросекреторними клітинами.

2. *Кожен гормон як системний сигнал продукують епітеліальні клітини одного типу (або споріднені), спеціалізовані на ендокринній функції.* Так, гормон росту продукується соматотрофами гіпофіза, кортикостероїди – клітинами кори наднирників, трийодтироніни – клітинами щитоподібної залози, тобто однотипними клітинами, що мають, крім того, єдину локалізацію. Разом з тим, багато гормонів утворюються близькими за типом клітинами, що мають різну локалізацію. Наприклад, глюкагон синтезується  $\alpha$ -клітинами підшлункової залози та ентероцитами кишечника, інсулін –  $\beta$ -клітинами підшлункової залози та клітинами слинних залоз. Мабуть, існування кількох місць утворення гормонів створює додаткові компенсаторні можливості ендокринної системи.

3. *Популяції ендокринних клітин* представлені в організмі різними структурами і можуть формувати або цілий ендокринний орган (щитоподібна залоза, наднирник, гіпофіз і ін.), або утворювати окремі включення в неендокринному залозевому органі (острівковий апарат підшлункової залози), або відділі ЦНС (нейроендокринні групи клітин гіпоталамуса).

В основі кожної ендокринної функції лежить утворення специфічних гормонів у відповідній залозі. *Ендокринна функція – динамічна, складноорганізована система, що складається з ряду взаємозв'язаних збалансованих між собою компонентів (підсистем)* (рис. 4). Ендокринна функція включає наступні етапи: 1) синтез і секреція гормонів (або прогормонів) залозою; 2) процеси специфічної регуляції та саморегуляції функцій залози; 3) специфічний транспорт

секретованих гормонів у крові; 4) специфічні ферменти метаболізму гормонів на периферії, а також їх екскреція; 5) специфічна взаємодія гормонів з реагуючими тканинами.

Сукупність цих компонентів становить відповідну ендокринну функцію, що забезпечує виникнення, передачу, сприймання, посилення,

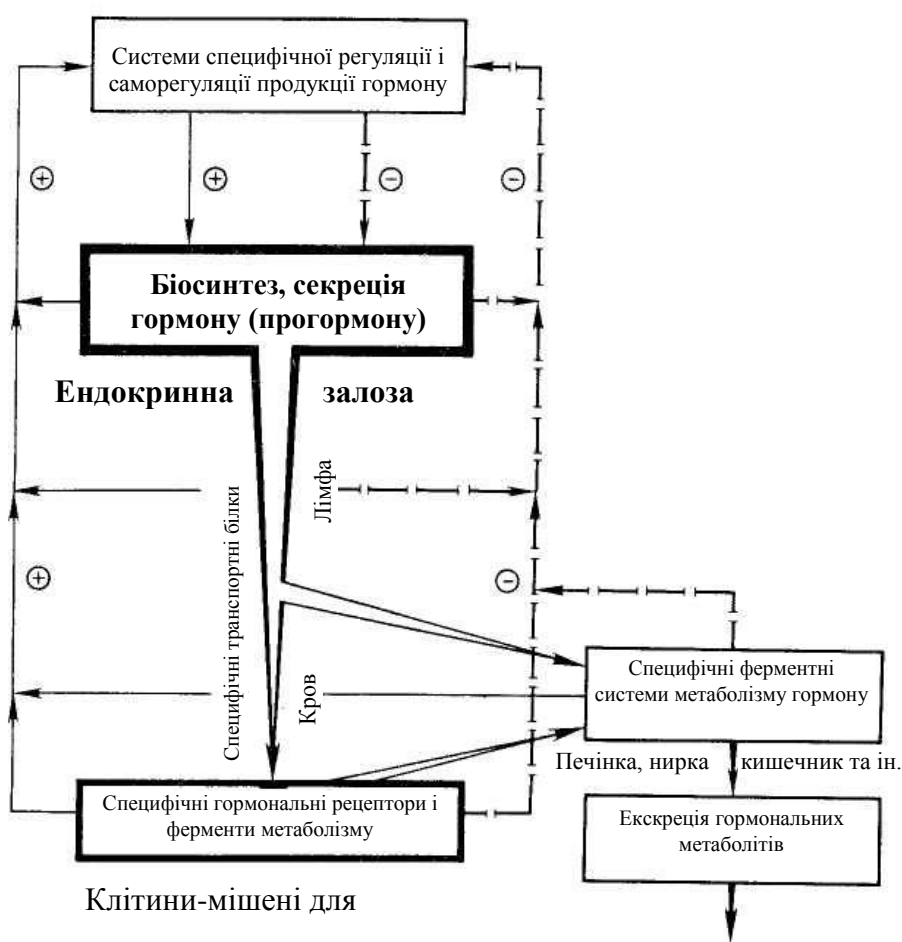


Рис. 4. Фізіологічна організація ендокринної функції

реалізацію і згасання специфічного гормонального сигналу – біодинаміку і біокінетику гормонів.

При цьому біосинтез і рецепція гормонів є центральними ланками кожної функціональної системи, що визначають її якісні особливості, специфіку гормонального сигналу та відповідь на нього клітини-мішені. Всі ланки ендокринних функцій регульовані, тому зміни, що виникають у будь-якій ланці цієї функціональної системи, змінюють роботу системи в цілому. Взаємозв'язок між різними ендокринними

функціями може здійснюватися на рівні будь-якої ланки кожної функції.

1. *Центральна ланка ендокринної функції* – відповідна ендокринна залоза, в якій здійснюється біосинтез гормону, формується його специфічна структура, яка секретує синтезований гормон у кров.

2. *Ендокринні залози, як і всякий регуляторний апарат, дуже чутливо реагують на зміни зовнішнього і внутрішнього середовища організму зміною свого функціонального стану.* Спонтанно синтезуючи та виділяючи у кров деяку базальну кількість гормонів, залоза у відповідь на специфічні зовнішні стимули реагує посиленням своєї функції (гіперфункція, гіперсекреція) або її послабленням (гіпофункція, гіпосекреція гормону). Зміни функціонального стану залози здійснюються за допомогою спеціальних для кожної залози механізмів регуляції і саморегуляції. У ряді випадків пряма регуляція функцій залози здійснюється системою гіпоталамус–гіпофіз: наприклад, біосинтез кортикостероїдів і їх секреція специфічно контролюються гормоном гіпофіза АКТГ, секреція якого знаходиться під контролем кортиколіберинів гіпоталамуса. В інших випадках стимуляція залози здійснюється також за допомогою гормонів, але екстрагіпофізарно. Так, біосинтез і секреція альдостерону наднирковими залозами специфічно стимулюються ангіотензинами, а секреція інсуліну підшлунковою залозою – глюкагоном. При цьому специфічна регуляція функцій залози може здійснюватись не обов'язково за участі гормонів, а з допомогою різних негормональних метаболітів (нейромедіатори, глюкоза, амінокислоти, іони).

Встановлено, що поруч з факторами прямої регуляції функцій залоз внутрішньої секреції, важливу роль відіграють механізми їх саморегуляції. Регуляторний стимул, модулюючи функцію відповідної залози, контролює кількість секретованих нею гормонів у крові, зміна якої, у свою чергу, здійснює регуляторний вплив на інтенсивність даного стимулу. Таким чином, здійснюються механізми зворотних зв'язків, які бувають позитивними, сприяючи самоактивації функціональної системи, або негативними, обумовлюючи нормалізацію її стану.

3. *Гормони, надійшовши у кров, транспортуються нею до органів і тканин.* При цьому лише невелика частина гормону циркулює у вільній формі у вигляді водного розчину. Переважна ж кількість знаходиться в крові у формі зворотних комплексів з білками плазми та форменими елементами. Компоненти таких комплексів з'єднані нековалентними

зв'язками. Особливе значення мають транспортні білки плазми, що специфічно зв'язують ті або інші гормони. До специфічно зв'язуючих транспортних білків відносять, наприклад, транскортин (вибірково зв'язує кортикостероїди і прогестини), тироксинзв'язуючий глобулін (утворює комплекси з тиреоїдними гормонами) та інші. Вступаючи в комплекс з цими білками, гормони акумулюються в кров'яному руслі і тимчасово нездатні здійснювати свою біологічну дію та метаболічні перетворення. Очевидно, утворення комплексів гормонів із специфічними білками плазми є механізмом буферних зсувів концентрації гормонів і їх резервування в кров'яному руслі.

*4. Гормони, що не пов'язані з транспортними білками крові, мають доступ до клітин і тканин.* У тканинах паралельно протікають два процеси: реалізація гормонального ефекту і метаболічна інактивація (катаболізм) гормонів. Метаболічній інактивації, що протікає найінтенсивніше в печінці, тонкому кишечнику і нирках, належить важливе значення в підтримці гормонального гомеостазу. Якщо швидкість секреції гормону певною мірою визначає притік його до тканин, то швидкість катаболізму і подальшої екскреції обумовлює відтік його з організму. Таким чином, з одного боку, гормональний катаболізм, що здійснюється спеціальними для кожної групи гормонів ферментними системами периферичних тканин, є важливим механізмом регуляції активності гормонів в організмі, з іншого – специфічні катаболічні процеси, що безпосередньо впливають на концентрацію активного гормону в крові та через механізми зворотного зв'язку контролюють швидкість його секреції залозою.

Метаболічні перетворення гормонів на периферії здатні в деяких випадках не тільки інактивувати гормон, але і активувати його.

*5. Кінцевий біологічний зміст складної динаміки гормону – його специфічна взаємодія з реагуючими тканинами, що призводить до реалізації специфічного регуляторного ефекту.* У зв'язку з цим, даний процес є найважливішим компонентом фізіологічної структури ендокринної функції. У клітинах гормон-чутливих тканин, або тканин-мішеней, є спеціальний апарат упізнання певних гормонів – *гормональний (молекулярний) циторецептор*. Молекулярний циторецептор – це група молекул цитоплазми або мембрани клітини, які мають вибірково чутливість до певної хімічної речовини (гуморального фактора, медіатора). Для нього характерні просторова й структурна специфічність до агоніста, обмежена кількість місць зв'язування, висока спорідненість, зворотнє зв'язування. Структура

рецептора складається з білкової макромолекули та багатокомпонентного небілкового комплексу з можливістю динамічного комплексоутворення. Кількість і спорідненість рецепторів до гормонів регулюється короткочасними й довготривалими механізмами. Це підтверджує, що всі компоненти плазматичної мембрани перебувають у динамічній рівновазі. Вважають, що тривала зайнятість більшості рецепторів певними гормонами викликає їх ендоцитоз і руйнування, що захищає клітину від надмірної стимуляції. Максимальний ефект спостерігається при зайнятості 5–6% загальної кількості ділянок зв'язування. Інші є запасними (резервними) або не мають зв'язку з комплексом ефекторних молекул, що забезпечують виявлення біологічного ефекту.

Розрізняють рецептори іонотропні (I класу), що спричиняють розвиток надшвидких іонних струмів (катехоламін, ацетилхолін) та метаболотропні (II класу), що активують ефекторні клітини через G-білок і розвиваються більш повільно (гіпоталамогіпофізарні гормони).

Гормональні циторекцептори і є, очевидно, тканинним компонентом кожної ендокринної функції – кортикостероїдної, тиреоїдної, інсулінової, глюкагонової та ін. Від концентрації та функціонально-структурної організації рецепторів залежать можливість, ступінь і, до певної міри, особливості реакції-відповіді тканин на даний гормон.

**Біосинтез гормонів.** Обов'язковою ознакою гормонопродукуючої клітини є наявність у ній генів, що безпосередньо відповідають за синтез гормонів (білкових чи пептидних) або за синтез ферментних білків, які є необхідними для утворення гормональних речовин (стероїдів, похідних амінокислот, простагландинів). Як правило, синтез гормонів є багатостадійним процесом.

**Синтез пептидних гормонів**, як правило, відбувається за загальними схемами транскрипції генетичної інформації та наступної трансляції. Першим продуктом такого синтезу є препогормон – амінокислотний ланцюг, який, окрім власне гормону, містить сигнальний і з'єднувальний пептиди. Послідовне ферментативне відокремлення цих „зайвих” пептидних ланок і зміни просторової конфігурації (процесинг) відбуваються у цистернах ендоплазматичної сітки і зумовлюють утворення спочатку прогормону, а потім гормону.

Як правило, синтез здійснюється в рибосомах гранулярного ретикулуму ендокринної клітини: у внутрішньому просторі ретикулуму на рибосомах синтезується *препогормон*, від якого згодом відщеплюється 20–25 амінокислотних залишків і утворюється *прогормон*. У такому

вигляді прогормон відшнуровується від ретикулуму у вигляді везикул або гранул та потрапляє в апарат Гольджі, де вміст гранул (везикул) вивільняється, відбувається відщеплення від прогормону зайвих амінокислотних фрагментів – утворюється *гормон*. Цей синтезований гормон оточується мембранами та виноситься у вигляді везикули до плазматичної мембрани. По мірі транспорту везикули у ній відбувається дозрівання гормону. Після злиття везикули з плазматичною мембраною відбувається розрив везикули та виливання гормону в кров (відбувається явище екзоцитозу). Разом із гормонами у кров можуть надходити прогормони та зазначені вище пептиди.

Синтезу пептидних гормонів варто розглянути на прикладі синтезу інсуліну. В результаті рибосомального синтезу на мембранах гранулярного ретикулуму утворюється препроінсулін зі 109 амінокислотними залишками. Тут же, у ретикулуму, від нього відщеплюється гідрофобний фрагмент, що містить 23 амінокислотних залишків, – утворюється проінсулін. Везикула з проінсуліном переноситься в апарат Гольджі, де мембранна протеїназа відщеплює від молекули проінсуліну фрагмент, утворюючи інсулін (два ланцюги  $\alpha$  і  $\beta$ , які з'єднані між собою двома S-S містками). В апараті Гольджі заготовлена завчасно везикула захоплює інсулін, а також іони цинку. Після приєднання везикули до плазматичної мембрани її вміст – інсулін – викидається у міжклітинний простір. Разом з інсуліном виділяється зв'язувальний С-пептид, і кількість його у сироватці крові свідчить про інтенсивність біосинтезу інсуліну, що застосовують у діагностиці цукрового діабету (ЦД).

Синтез молекули інсуліну здійснюється за 1-2 хвилини, транспорт проінсуліну від ретикулуму до апарату Гольджі займає 10-20 хвилин, а „дозрівання” везикул, що несуть інсулін від апарату Гольджі до плазматичних мембран, відбувається протягом 1-2 годин.

Загалом, на синтез пептидних гормонів затрачається 1-3 години, „найвужче” місце – це процес секреції (процес руху від ендоплазматичного ретикулуму до плазматичної мембрани). Тому, в основному, регуляція рівня гормонів в крові здійснюється на етапах секреції, а не на етапах синтезу.

Білкові гормони через свою гідрофільність добре розчинні в крові і тому не вимагають спеціальних переносників. Їх руйнування в крові та тканинах здійснюється за участі специфічних протеїназ, що містяться в клітинах-мішенях, а також протеїназ крові, печінки, нирок. Період напіврозпаду білкових гормонів у крові становить до 10-20 хвилин.



**Синтез стероїдних гормонів.** Незважаючи на варіабельність шляхів утворення стероїдних гормонів, його початкові стадії мають чимало загальних рис.

Синтез стероїдних гормонів здійснюється в клітинах, починаючи з підготовки *холестерину* – основного джерела усіх стероїдів, що надходить у клітину з крові або утворюється в клітині з ацетату (рис. 5). Зазвичай, холестерин зв'язаний із жирними кислотами. Першим етапом синтезу є відщеплення жирних кислот, що відбувається під впливом ферменту холестеринестерази. Вільний холестерин потрапляє у мітохондрії, перетворюючись у *прегненолон*. Ця стадія біосинтезу каталізується певними ферментами (десмолаза, гідроксилаза, дегідрогеназа, ізомераза, ароматаза).

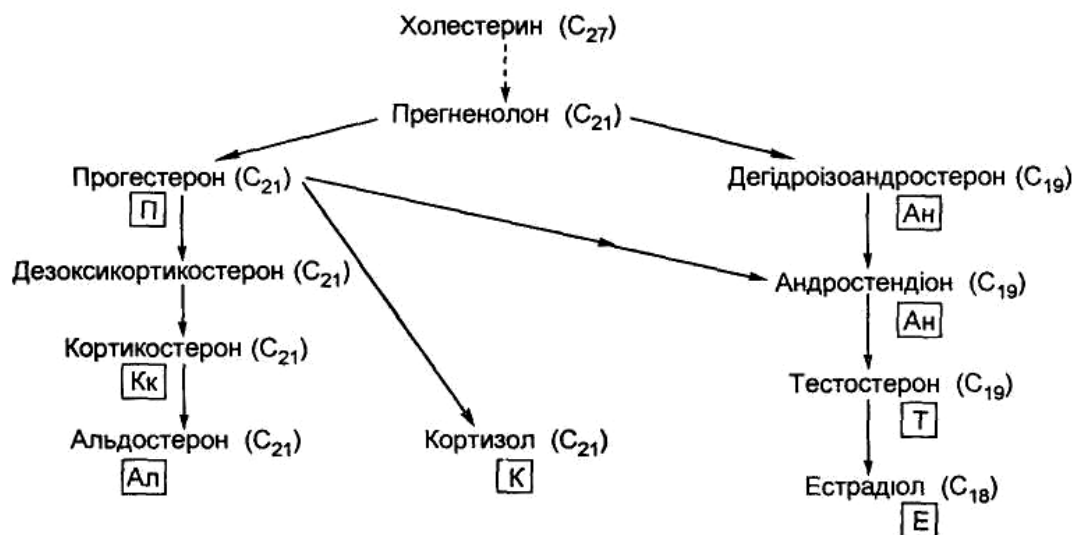


Рис. 5. Загальна схема синтезу стероїдних гормонів: надниркові залози: пучкова зона – К, Кк; клубочкова зона – Ал; сітчаста зона – Ан; сім'яники – Т; яєчник – Е; жовте тіло – П, Е; плацента – П, Е.

Утворений прегненолон потрапляє з мітохондрій в ендоплазматичний ретикулум та мікосоми. Тут спочатку утворюється прогестерон, з якого за допомогою різних ферментів утворюються всі стероїдні гормони.

Таке утворення відбувається різними шляхами. Перший шлях – це перетворення прогестерону в кортикостерон і альдостерон, що здійснюється в мітохондріях. Другий шлях (проходить у мікосомній фракції, переважно в ендоплазматичній сітці) – це перетворення прогестерону в кортизол, з якого утворюються андрогени (тестостерон), які у свою чергу перетворюються в естрогени.

Суть усіх перетворень, починаючи від процесу перетворення холестерину у прегненолон у мітохондріях та наступних реакцій в мікосоммах, полягає у гідроксилуванні молекул стероїдів. Ці процеси здійснюються спеціальними ферментами – гідроксилазами та оксидазами. Набір цих ферментів і визначає ті стероїдні гормони, які синтезуються у конкретній ендокринній клітині (чи то будуть глюкокортикоїди, мінералокортикоїди, чи статеві гормони, прогестини).

Інтенсивність синтезу стероїдних гормонів контролюється АКТГ та ЛГ, які за рахунок зміни рівня цАМФ і (як наслідок цього) підвищення активності протеїнкіназ активують ферменти, що беруть участь в стероїдогенезі, підсилюючи швидкість утворення відповідних гормонів.

Період напіврозпаду в крові стероїдів становить близько 0,5–1,5 години. Транспорт здійснюється транскортином (для кортикостероїдів), тестостерон-естроген-зв'язуючим глобуліном.

**Синтез похідних амінокислот (катехоламінів)** здійснюється за рахунок послідовного перетворення амінокислоти *тирозину* в *ДОФА* (диоксифенілаланін), дофамін, норадреналін, адреналін. Субстратом для синтезу адреналіну є амінокислота тирозин, а мелатоніну – триптофан. Перетворення тирозину в ДОФА відбувається у цитоплазмі хромафінної клітини під впливом ферменту тирозингідроксилази. Це найповільніша стадія у біосинтезі катехоламінів. Інсулін, глюкокортикоїди, ацетилхолін підвищують активність цього ферменту та прискорюють процес утворення катехоламінів.

Утворений ДОФА у цитоплазмі перетворюється у *дофамін*, що проникає у спеціально утворені гранули (везикули), у якій за наявності ферменту дофамін-бета-оксидази та кофакторів перетворюється в *норадреналін*. З цих везикул норадреналін може викидатися в синаптичну щілину синапсу або в цитоплазму. В цитоплазмі за допомогою ферменту метилази утворюється *адреналін*, який потрапляє у спеціальні гранули (везикули) та за допомогою цих гранул декретується клітиною у міжклітинний простір (рис. 6).

Деяко незвично організованим є синтез *тиреоїдних гормонів* (рис. 7). Щитоподібна залоза активно поглинає з крові йодиди, які окиснюються до елементарного йоду за участі пероксидаз. Фолікулярний епітелій синтезує білок тиреоглобулін, що накопичується в складі колоїду в порожнині фолікула. Тут відбувається йодування тирозинових залишків і конденсація їх у вигляді трийодтироніну та тироксину. Процес завершується там, де й розпочинався, тобто в клітинах фолікулярного епітелію. Вони захоплюють краплини колоїду,

які потім піддаються протеолізу під впливом лізосомних катепсинів, унаслідок чого вивільнюються тиреоїдні гормони.

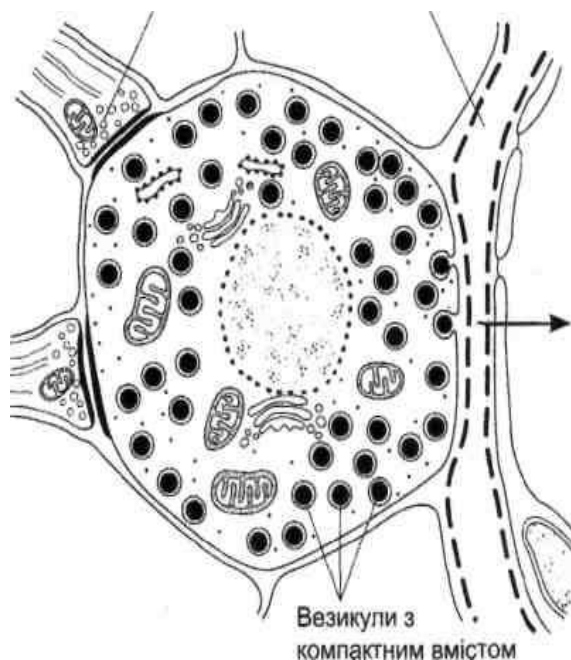


Рис. 6. Норадреналіно-продукуюча клітина мозкової речовини надниркових залоз: гранули вивільняються внаслідок екзоцитозу, і їх вміст надходить у кров'яне русло (позначено стрілкою).

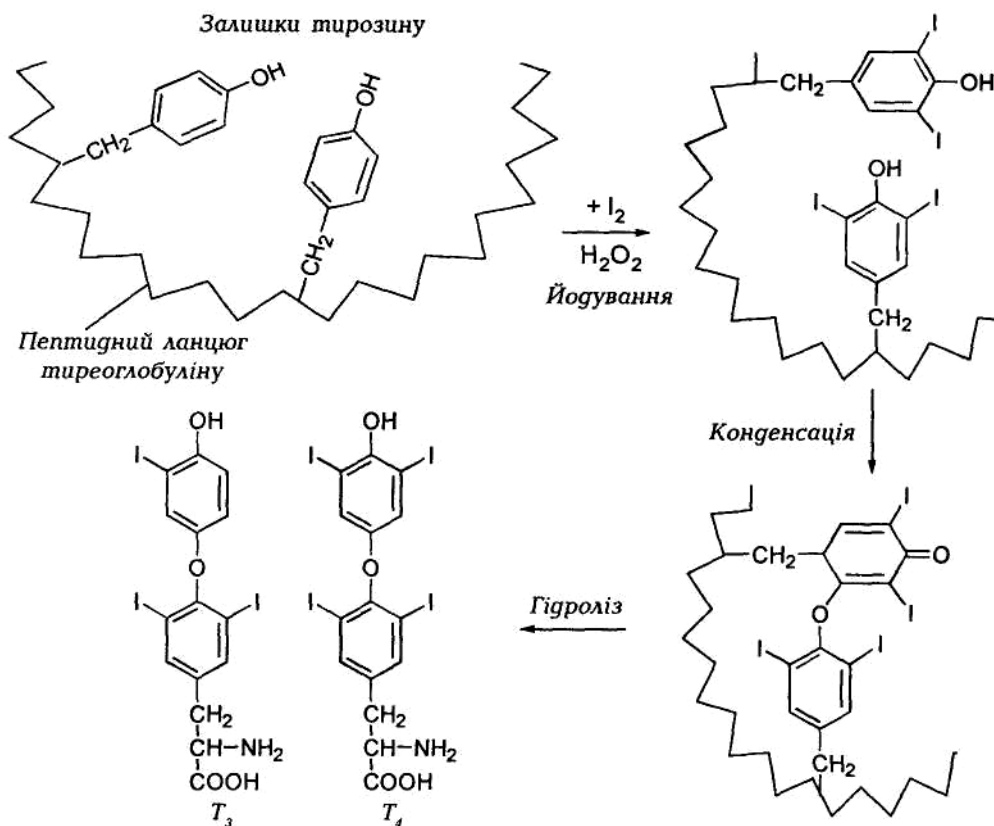


Рис. 7. Схема синтезу тиреоїдних гормонів

Період напіврозпаду катехоламінів у крові людини становить 1–3 хвилини. Катехоламіни у крові зв'язуються білками та лише 5–10% знаходиться у вільному стані.

Завдяки цьому білки виконують роль буфера, підтримуючи на постійному рівні концентрацію гормону в крові.

**Синтез похідних арахідонової кислоти.** Простагландин-синтезуючий комплекс подібний до хімічних процесів синтезу стероїдних гормонів.

Спільним попередником простагландинів (ПГ) є *арахідонова кислота*, яка вивільняється із мембранних фосфоліпідів багатьох клітини під дією ферменту фосфоліпази  $A_2$  при стимуляції їх гормонами, нейромедіаторами, імунологічними факторами, а також хімічними та фізичними ушкодженнями. Біосинтез простагландинів і тромбоксану починається із перетворення *арахідонової кислоти* в *ендоперекисні проміжні продукти* (простагландини  $G_2$  і  $H_2$ ) (рис. 8). Обидві реакції каталізуються одним і тим же ферментом – простагландин-синтетазою, яка складається із двох компонентів – циклооксигенази і пероксидази. В результаті реакцій утворюється циклопентанове кільце і включаються дві молекули  $O_2$ . Із проміжного простагландину  $H_2$  утворюються основні (первинні) ПГЕ<sub>2</sub>, ПГF<sub>2</sub>, ПГD<sub>2</sub>, простациклін ПГI<sub>2</sub> і тромбоксан  $A_2$ . Крім ПГЕ<sub>2</sub>, ПГF<sub>2</sub> ПГЕ<sub>2</sub>, ПГF<sub>2</sub> синтезуються інші простагландини групи E і F, які відрізняються кількістю подвійних зв'язків. Відомі також простагландини групи A, B, C.

Наступна фаза біосинтезу ПГ каталізується циклооксигеназою, інгібітором даного ферменту є нестероїдні протизапальні засоби (наприклад, аспірин).

Усі метаболіти арахідонової кислоти утворюються за участі ферментного комплексу циклооксигенази, що каталізує синтез ендоперекиснів (їх період напіврозпаду близько 5 хв.) із арахідонової кислоти. Простагландини, тромбоксан, простациклін – утворюються із ендоперекиснів.

Синтез лейкотриєнів (ЛЕ) каталізується ліпоксигеназними ферментами та  $O_2$ , під дією яких арахідонова кислота окиснюється до метаболітів, що на відміну від простагландинів не мають циклічної структури. Так утворюються лейкотрієни ЛТА<sub>4</sub> та ЛТВ<sub>4</sub>, молекули яких містять три спряжені подвійні зв'язки.

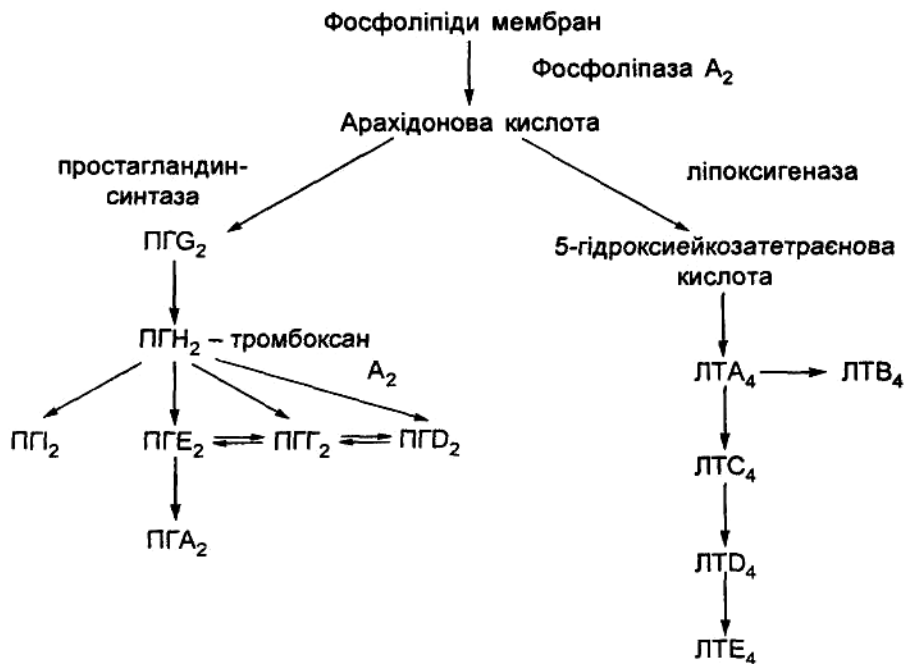


Рис. 8. Біосинтез простагландинів (ПГ), тромбоксанів і лейкотрієнів (ЛТ) із арахідонової кислот

ЛТА<sub>4</sub> шляхом конденсації їх трипептидом глутатионом утворює LTC<sub>4</sub>, а із нього після відщеплення однієї та двох амінокислот синтезуються LTD<sub>4</sub> та LTE<sub>4</sub> (див. рис. 8).

Подальший біосинтез простагландинів залежить від тканини, де вони утворились. Після синтезу вони надходять із клітин у міжклітинне середовище і реалізують свої функції, взаємодіючи із специфічними рецепторами мембран клітин-мішеней. Усі метаболіти арахідонової кислоти, незалежно чи то продукти циклооксигеназного чи ліпоксигеназного шляху, названі ейкозаноїдами. Вони належать до класу аутокринних або паракринних факторів, тобто діють або на ті ж клітини, які їх синтезують під впливом відповідних факторів, або на сусідні.

Інактивуються простагландини та лейкотрієни дуже швидко під дією відповідних ферментів. Надходять вони і в кров, але більше 90% простагландинів інактивуються вже при першому проходженні через легені. Продукти перетворень ейкозаноїдів виводяться із сечею.

Загалом, однією з найважливіших ознак будь-якого гормону, не залежно від хімічної природи, є секретованість, що має певні спільні властивості: 1) упакований у везикули або гранули гормон пересувається у напрямку до плазматичної мембрани; цей процес вимагає участі субмікроскопічних трубочок (система мікротрубок і мікрофіламентів), що складають так званий скелет клітини; 2) перед виходом білково-пептидних гормонів і катехоламінів з клітини відбувається взаємодія

цитоплазматичної мембрани і мембрани секреторної гранули або міхурця;  
3) подальше руйнування мембран гранул або міхурців і викидання гормону з клітини; цей процес активується багатьма факторами: медіаторами, високою концентрацією калію, електричною стимуляцією та ін.

Секреція гормону потребує затрати енергії, тому вона супроводжується завжди зі змінами в системі АТФ – цАМФ. Крім того, для секреції гормонів необхідна участь іонів  $Ca^{2+}$ , який виконує ряд важливих функцій: - активує білки мікротрубочково-мікрофіламентної системи; - сприяє взаємодії гранул гормона з системою мікротрубочок і мікрофіламентів; - впливає на утворення цАМФ. Тому, зниження вмісту  $Ca^{2+}$  у позаклітинному середовищі та надходження його в ендокринну клітину призводить до зменшення секреторної активності ендокринної клітини.

*У секреції гормонів, які здатні до депонування, розрізняють дві фази:* I фаза – у відповідь на нетривалий стимул секретується раніше синтезований, депонований гормон; II фаза – при тривалій стимуляції ендокринної залози відбувається виділення нового синтезованого гормону.

*Секреція гормонів характеризується певною ритмічністю.* Тривалість біоритмів коливається від кількох хвилин до року. Вимірюючи рівень гормонів у крові протягом доби, можна спостерігати так звані пульси секреції лютропіну, фолітропіну, пролактину, тестостерону, естрогенів, прогестинів та інших гормонів. Максимальна секреція мелатоніну спостерігається вночі; тестостерону, кортикотропіну, глюкокортикоїдів – уранці; сомато- і тиротропіну – в перші нічні години. Протягом року спостерігаються сезонні періодичні зміни секреції гормонів: наприклад, секреція тестостерону посилюється у весняно-літній період, а восени і взимку послаблюється.

Секреція *стероїдних гормонів* має пасивний характер, тобто відбувається одразу після їх синтезу шляхом простої дифузії, тоді як *секреція білково-пептидних гормонів та катехоламінів* є активним процесом. Ці гормони зберігаються у клітині або терміналях її відростків у вигляді секреторних гранул. Звідти вони вивільнюються у навколосудинний простір шляхом екзоцитозу, який ініціюється підвищенням внутрішньоклітинної концентрації йонів кальцію під впливом нервового збудження чи гуморальної активації.

**Транспорт гормонів.** Секретований гормон потрапляє у внутрішнє середовище організму, переважно в кров, де більшість гормонів

утворюють комплексні сполуки з білками плазми. Комплексування з білками є зворотним процесом. Комплексна (зв'язана) і вільна форми гормону можуть переходити один в одний, тобто між ними встановлюється динамічна рівновага. Крім того, частина гормонів знаходиться в крові у зв'язку з форменими елементами, особливо еритроцитами.

Катехоламіни і переважна кількість білкових і пептидних гормонів добре розчиняються у плазмі крові і циркулюють в організмі у вільній формі, хоча деяка їх частка є адсорбованою еритроцитами та іншими клітинами крові. Соматотропін, інсуліноподібні фактори росту, тиреоїдні та всі стероїдні гормони утворюють комплекси з білками плазми, і лише незначна їх частка (не більше 20%) перебуває у вигляді вільної фракції. Проте, саме ця форма гормону є біологічно активною. У вільному стані перебувають лише 1% тиреоїдних гормонів і 1–3% тестостерону від загального вмісту їх у крові. Саме тому, визначення кількості вільного гормону має важливе діагностичне значення у клінічній ендокринології.

Існує два типи зв'язування гормонів із білками плазми – неспецифічне і специфічне. *Неспецифічним* вважають зв'язування з альбуміном і преальбуміном, яке є слабким і невибірковим. *Специфічне зв'язування* забезпечується спеціальними транспортними білками, які мають значну вибіркочу спорідненість до гормональних сполук. Глюкокортикоїди і прогестини утворюють комплекси із транскортином (або кортикостероїдзв'язувальний глобулін), тиреоїдні гормони – з тироксинзв'язувальним глобуліном, андрогени та естрогени – із глобуліном, що зв'язує статеві гормони (тестостерон-естрадіолзв'язувальний глобулін).

Утворення зв'язаної форми гормонів має велике фізіологічне значення, що полягає у захисті організму від надлишкового нагромадження в крові вільних гормонів (а, отже, і від надмірного їх впливу на тканини). Наприклад, при вагітності збільшується продукування гормонів щитоподібної залози, проте, основний обмін залишається в межах норми, оскільки значна їх частина зв'язується з білками плазми.

Зв'язана форма гормону є його фізіологічним резервом. При підвищеній потребі організму в певному гормоні відбувається його перехід із зв'язаного стану у вільний, тобто збільшується кількість активно діючого гормону. Зв'язування гормону з білками сприяє його захисту від руйнування ферментами. Комплекси з білками

перешкоджають фільтрації дрібномолекулярних гормонів через ниркові клубочки, чим перешкоджають виходу цих важливих регуляторних продуктів з організму.

**Рецепція гормонів.** Наступний етап біологічного життя гормону – фіксація у клітинах, що його сприймають, тобто в клітинах-мішенях, а також подальші хімічні перетворення. Після надходження у периферійні органи гормони, як правило, відщеплюються від білкового компонента і, фіксуючись в клітинах, здійснюють свою специфічну дію. У процесі периферійної дії гормонів відбуваються їх різноманітні перетворення, можуть утворюватись нові гормональні продукти, які часто є більш активними або мають іншу біологічну дію, ніж вихідний гормон. Наприклад, тироксин може перетворитися в тканинах у трийодтиронін – більш активний гормон щитоподібної залози; андрогени (чоловічі статеві гормони) перетворюються в гіпоталамусі в естрогени (жіночі статеві гормони).

Будь-який гормон, циркулюючи в крові, має можливість впливати на всі органи і тканини, але для більшості з них існують такі, для яких гормон найбільш специфічний – їх називають органи-мішені і тканини-мішені.

Останніми десятиріччями в ендокринології відбувся величезний прогрес щодо розуміння клітинних і молекулярних механізмів дії гормонів. Значна роль належить відкриттю специфічних білкових молекул – *рецепторів*, які здатні розпізнавати „свій„ гормон і взаємодіяти з ним. Чим більше цих рецепторів у клітині, тим більш селективною є дія гормону і тим вища чутливість клітини-мішені до нього. Зв'язування гормону із власним рецептором є першим і дуже важливим етапом реалізації *специфічної гормональної активності*.

Вплив гормону на клітини здійснюється шляхом взаємодії з рецептором, який є білком. Частина молекули цього білка є ізоморфною до певного фрагмента молекули гормону. Разом з тим, вони можуть зв'язувати структурні аналоги гормонів. Тому, в літературі прийнято наступні поняття: *речовини, що імітують дію гормону – це агоністи, або міметики; а речовини, які зв'язуються з рецепторами, але при цьому не викликають біологічного ефекту або перешкоджають зв'язуванню гормону – антагоністи, або літики*.

В одній і тій же клітині можуть розміщуватись десятки різних типів рецепторів, що синтезуються в ендоплазматичному ретикулумі (у рибосомах) та проходять „дозрівання” в апараті Гольджі, звідки дислокуються в плазматичні мембрани або цитозолі.



Існує два типи рецепторів: мембранні, що розміщені у плазмолемі, і внутрішньоклітинні, які містяться у цитоплазмі й ядрі клітини. Мембранні рецептори сприймають сигнал від катехоламінів, інсуліну, гонадотропінів, кортикотропіну, вазопресину та інших білково-пептидних гормонів. Внутрішньоклітинні рецептори взаємодіють із тироїдними і стероїдними гормонами, які завдяки невеликим розмірам молекул досить легко проникають усередину клітини, де накопичуються у необхідній кількості. Водночас стероїди здатні впливати і на зовнішню мембрану клітини, так само як і певна частина катехоламінів, білкових і пептидних гормонів, здатні проникати крізь плазмолему і взаємодіяти з ядерним геномом.

Відповідно, існує два механізми дії гормонів, які принципово відрізняються за тим, де утворюється гормон-рецептивний комплекс – всередині клітини або на її поверхні. Гормон-рецепторний комплекс, який утворюється всередині клітини, може безпосередньо впливати на експресію генетичної інформації, тобто сам здійснює дію на геном та в результаті на процеси синтезу в клітині. Взаємодія гормону з рецептором, що локалізований на плазматичній мембрані, впливає на активність клітини за допомогою складного біохімічного механізму, як правило, за участю іншого посередника всередині клітини.

*Дія гормонів на клітини-мішені спричинює низку біологічних ефектів:* змінюються мембранний електричний потенціал, проникність клітинних мембран для йонів, глюкози, амінокислот та інших речовин; активується чи пригнічується експресія генів; синтезуються ферменти, структурні й функціональні білки; відбувається хімічна модифікація білків і нуклеїнових кислот (фосфорилування, метилування, гідроксилування, ацетилювання, глікозилування тощо). Стосовно індукції синтезу ферментів гормони діють за класичною тріадою: гормон – ген – фермент. Проявами впливу гормонів є зміни метаболізму і функцій клітин-мішеней, секреторних процесів, скорочення м'язових елементів, проліферація, гіпертрофія клітин та інші ефекти.

Зв'язування гормону з рецептором активує біохімічні системи клітини, які передають гормональний сигнал за призначенням (рис. 9). Ключову роль у реалізації дії катехоламінів, білкових і пептидних гормонів, які взаємодіють із мембранними рецепторами, відіграють *вторинні посередники* – циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ), циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ), йони кальцію, інозитолтрифосфат (ІТФ), діацилгліцерин (ДАГ).

Активований рецептор передає сигнал спеціальному білку (група G-білків), який активує (тропні гормони гіпофіза, вазопресин, глюкагон) чи пригнічує (інсулін, опіоїди) фермент аденілатциклазу. Внаслідок цього збільшується чи зменшується утворення цАМФ. Під впливом цАМФ активується протеїнкіназа А, що призводить до фосфорилювання й активації ферментів, білків ядерного хроматину, експресії геному. Таким чином, G-білки виконують функцію спряження між рецепторами і внутрішньоклітинними ланками сигнальної трансдукції, тобто біохімічними механізмами передачі сигналу ефекторним системам клітини-мішені.

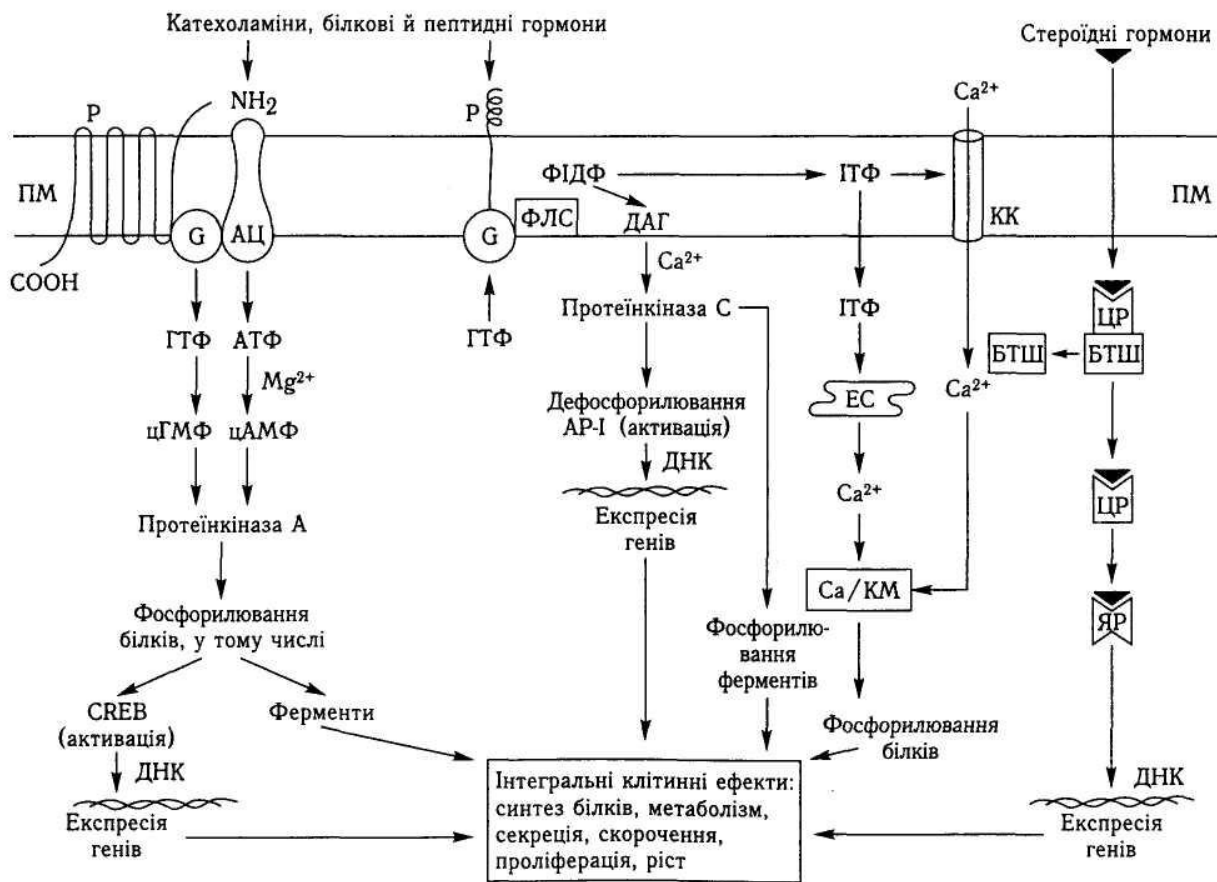


Рис. 9. Клітинно-молекулярні механізми дії гормонів:

COOH – карбоксильний радикал; ПМ – плазмолема; Р – рецептор; ЦР – цитоплазматичний рецептор; ЯР – ядерний рецептор; G – G-білок; АЦ – аденілатциклаза; АТФ – аденозинтрифосфат; цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат; цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат; ГТФ – гуанозинтрифосфат; ФЛС – фосфоліпаза С; ФІДФ – фосфоінозитолдифосфат; ІТФ – інозитолтрифосфат; ДАГ – діацилгліцерол; КК – кальцієвий канал; AP-1 – активуючий протеїн; ЕС – ендоплазматична сітка; БТШ – білок теплового шоку; КМ – кальмодулін; ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота; CREB – цАМФ-залежний регуляторний транскрипційний білок

Вплив деяких білкових і пептидних гормонів (соматотропін, інсулін, рилізінг-гормони гіпоталамуса) опосередкований підвищенням внутрішньоклітинної концентрації йонів кальцію й наступною активацією протеїнкінази С. Цьому передують активація мембранної фосфоліпази, що каталізує утворення вторинних гормональних посередників – ІТФ і ДАГ.

Механізми дії стероїдних, тироїдних гормонів, холекальциферолу (вітаміну D<sub>3</sub>) є принципово іншими. Їхні рецептори утворюють групу гормонозалежних транскрипційних чинників, які здатні регулювати активність генів. Фактично гормони лише забезпечують цільове транспортування рецепторів до певних ділянок ДНК, а власне біологічну дію здійснюють саме рецепторні молекули. Процес починається з того, що всередині клітини стероїдні гормони зв'язуються з відповідними цитоплазматичними рецепторами (див. рис. 9). Гормонорецепторний комплекс зазнає конформаційної перебудови, внаслідок чого набуває здатності проникати всередину ядра клітин-мішені. Там гормон знаходить ділянку ДНК, де є комплементарний йому фрагмент – гормонореагуючий елемент. Поєднана з гормоном рецепторна молекула взаємодіє з розміщеною поруч ділянкою ДНК, яка виконує регуляторну функцію стосовно певного гена. Унаслідок цього посилюється або пригнічується синтез матричних РНК і надалі – відповідних білків. Механізми дії тироїдних гормонів і холекальциферолу дещо відмінні, але принцип той самий: їхні ядерні рецептори регулюють транскрипційні процеси в ядерному геномі, безпосередньо зв'язуючись зі специфічними ділянками ДНК, тобто виконують роль транскрипційних факторів.

Таким чином, можна виділити основні властивості механізмів дії гормонів, залежно від хімічної приналежності.

**А. Білкові гормони, катехоламіни і простагландини відносяться до групи гормонів, для яких рецептори розміщені на плазматичних мембранах клітин.** Плазматичні рецептори в залежності від структури поділяються на:

- рецептори, трансмембранний сегмент яких складається з семи фрагментів (петель) (АКТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ, гастрин, холецистокінін, вазопресин, адреналін, ацетилхолін М1, М2, М3, М4, серотонін, дофамін, ангіотензин, глюкагон, кальцитонін, секретин, соматоліберин);

- рецептори, трансмембранний сегмент яких складається з одного фрагмента (петлі або ланцюга) (СТГ, пролактин, інсулін,

плацентарний лактоген, нервовий фактор росту – нейротрофіни, передсердний натрійуретичний пептид);

- рецептори, трансмембранний сегмент яких складається з чотирьох фрагментів (петель) (ацетилхолін (м'язовий та нервовий), серотонін, гліцин, ГАМК).

Мембранні рецептори є інтегральними компонентами плазматичних мембран. Зв'язок гормону з відповідним рецептором характеризується високою афінністю, тобто високим ступенем спорідненості рецептора до гормону.

Біологічний ефект гормонів, які взаємодіють з рецепторами, що локалізовані на плазматичній мембрані, здійснюється за участю „вторинного месенджера“ (посередника, передавача). Залежно від речовини, що виконує функцію вторинного посередника, гормони поділяють на наступні групи: 1) гормони, які діють при участі циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ); 2) гормони, які діють при участі циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ); 3) гормони, які використовують в якості вторинного посередника іонізований кальцій ( $\text{Ca}^{2+}$ ) або (і) фосфатидилінозидидів; 4) гормони, які діють шляхом стимулювання каскаду кіназ і фосфатаз.

Як уже відмічалось, гормони даної групи взаємодіють з рецепторами, які розміщені на поверхні клітини, а кінцевим ефектом дії цих гормонів може бути скорочення, підсилення ферментних процесів, наприклад, глікогенолізу, підвищення синтезу білка, підвищення секреції тощо. У всіх цих випадках лежить процес фосфорилювання білків-регуляторів, перенесення фосфатних груп від АТФ до гідроксильних груп серину, третіну, тирозину, білка. Цей процес всередині клітини здійснюється за участі ферментів-протеїнкіназ. У клітині протеїнкіназа знаходиться в неактивному стані. Активація протеїнкіназ здійснюється за рахунок гормонів, які діють на поверхнево розміщені рецептори. Активація протеїнкінази викликає фосфорилювання, яке призводить до кінцевого фізіологічного ефекту, наприклад, під впливом АКТГ клітини наднирників продукують у великій кількості глюкокортикоїди, а під впливом адреналіну в м'язовій клітині, яка містить  $\beta$ -адренорецептори, відбувається активація кальцієвої помпи та розслаблення м'язової клітини.

**Б. Стероїдні гормони** транспортуються в крові у зв'язаному з білками стані та лише незначна їх частина знаходиться у вільній формі. Гормон, який знаходиться у вільній формі, здатний взаємодіяти з мембраною клітини та проходить через неї в цитоплазму, де зв'язується з цитоплазматичним рецептором, який відрізняється високою

специфічністю. На сьогодні ідентифіковані рецептори до естрадіолу, естрогенів, прогестерону, глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів, тироїдних гормонів та ін. Рецептори стероїдних гормонів містять 4 домени (домен – ділянки одного поліпептидного ланцюга, в яких інтенсивно спіралізовані частини утворюють глобули; у таких білках глобулярні ділянки чергуються з фібрилярними; вважають, що домени є молекулярною основою формування центрів біологічно активних білків (ферментів, гормонів, антитіл тощо):

1) Амінотермінальний домен – найбільші відмінний за формою та амінокислотною послідовністю, складається із 100–600 амінокислот; найменші його розміри виявлені в рецепторі тироїдних гормонів, а найбільші – в рецепторі глюкокортикоїдних гормонів. Цей домен визначає особливості рецепторної відповіді та, у більшості видів, характеризується високим ступенем фосфорилування та біологічною відповіддю.

2) ДНК-зв'язуючий домен характеризується трьома інтронами, два з яких містять так звані „цинкові пальці” – структури з вмістом іонів цинку з 4 цистеїновими містками, що приймають участь у специфічному зв'язуванні гормону з ДНК. На ДНК-зв'язуючому домені є невелика ділянка (містить 250 нуклеотидів), що забезпечує специфічне зв'язування ядерних рецепторів та ініціює початок транскрипції, – „гормоновідповідаючі елементи”. ДНК-зв'язуючий домен має найбільш постійну структуру серед усіх внутрішньоклітинних рецепторів.

3) Гормонозв'язуючий домен бере участь у зв'язуванні гормону, а також у процесах димеризації та регуляції функції інших доменів; безпосередньо примикає до ДНК-зв'язуючого домену.

4) Карбоксилтермінальний домен також приймає участь у процесах гетеродимеризації, взаємодіючи з різними транскриптаційними факторами.

Існують відомості, що стероїди спочатку зв'язуються специфічними білками мембрани клітини, які транспортують їх до цитоплазматичного рецептора або, обминувши їх, безпосередньо до рецепторів ядра.

Стероїдні гормони легко проникають у середину клітини через поверхневу плазматичну мембрану внаслідок своєї ліпофільності та взаємодіють у цитозолі зі специфічними рецепторами. В цитозолі утворюється комплекс „гормон–рецептор”, який рухається до ядра, де розпадається та вступає у взаємодію з ядерним хроматином. В результаті цього відбувається взаємодія з ДНК, а потім – індукція матричної ДНК.

Отже, перший етап дії стероїдних гормонів – активація процесу транскрипції. Одночасно відбувається активація РНК-полімерази, яка здійснює синтез рибосомальної РНК (рРНК), за рахунок чого утворюється

додаткова кількість рибосом, які зв'язуються з мембранами ендоплазматичного ретикулу та утворюють полісоми.

Внаслідок такого комплексу подій (транскрипції та трансляції) після 2–3-х годин після дії стероїду спостерігається посилений синтез індукованих білків. У одній клітині стероїд впливає на синтез не більше 5–7 білків; в деяких випадках викликаючи індукцію синтезу одного білка та репресію синтезу іншого, що пояснюється неоднорідністю рецепторів даного стероїду.

**В. Тиреоїдні гормони (тироксин –  $T_4$  та трийодтиронін –  $T_3$ ), як і стероїдні, легко дифундують через ліпідну клітинну мембрану та зв'язуються внутрішньоклітинними білками.** За іншими даними, тиреоїдні гормони взаємодіють з рецептором на плазматичній мембрані, де утворюють комплекс з білками, утворюючи так званий внутрішньоклітинний пул тиреоїдних гормонів. Біологічна дія, в основному, здійснюється трийодтироніном, тоді як тироксин дейдується, перетворюючись в  $T_3$ . Останній зв'язується з цитоплазматичними рецептором.

Якщо стероїд-цитоплазматичний комплекс транслокується в ядро клітини, то тиреоїд-цитоплазматичний комплекс спочатку дисоціює і  $T_3$  безпосередньо зв'язується рецепторами ядра, які характеризуються високою спорідненістю з ним. Крім того, високо споріднені рецептори до  $T_3$  виявлені і в мітохондріях.

Тиреоїдні гормони регулюють синтез білка на рівні транскрипції; їх дія проявляється через 12–24 годин та може бути блокована введенням інгібіторів синтезу РНК. Попри внутрішньоклітинну дію, тиреоїдні гормони стимулюють транспорт глюкози та амінокислот через клітинну мембрану, безпосередньо впливаючи на активність деяких ферментів, що локалізовані в мембрані.

Таким чином, специфічна дія гормонів проявляється лише після утворення його комплексу з відповідним рецептором. В результаті процесів по розпізнаванню, комплексуванню та активуванню рецептора, останній генерує ряд вторинних месенджерів, які викликають послідовний ланцюг пострецепторних взаємодій, що закінчуються проявом специфічного біологічного ефекту гормону.

*Важливо відмітити, що кількість рецепторів одного і того ж типу варіює та регулюється певними шляхами.* Можлива регуляція за рахунок зміни синтезу рецепторів. Наприклад, при вагітності у жінок істотно змінюється концентрація окситоцинових, серотонінових, холіно- та адренорецепторів.

Концентрація рецепторів на поверхні клітини залежить також від рівня гормонів. При підвищенні вмісту гормону у крові кількість рецепторів до нього знижується (цим ніби відбувається зниження чутливості клітини до гормону, що знаходиться у надлишковій кількості) і навпаки – якщо рівень гормону в крові знижується, то концентрація рецепторів для цього гормону зростає, підвищується чутливість клітини до даного гормону.

Для взаємодії гормону з рецептором важлива його спорідненість з останнім. Ця величина також може модулюватись: наприклад, при закисленні середовища з рН від 7,4 до 7,0 зв'язування інсуліну з інсуліновими рецепторами знижується на 50%.

Деякі гормони можуть впливати на кількість не лише „власних” рецепторів, але й рецепторів до іншого гормону. Так, прогестерон зменшує, а естрогени збільшують кількість рецепторів одночасно і до естрогенів, і до прогестерону. Встановлено також, що „порожні” рецептори мають високу спорідненість з гормоном; а якщо рецептори „окуповані”, „зайняті”, то їх спорідненість з гормоном знижується.

Спорідненість з гормоном, або кількість функціонально активних рецепторів, може регулюватися (в умовах патології) за рахунок появи аутоантитіл до специфічних рецепторів. Прикладом може бути той факт, що при деяких формах цукрового діабету, незважаючи на досить високий рівень інсуліну в крові, часто трапляється функціональна недостатність інсулярного апарату – частина інсулінових рецепторів окупована антитілами.

Таким чином, зниження чутливості до гормону може бути зумовлена наступними механізмами:

- зменшенням афінності рецептора внаслідок впливу інших гормонів та гормоно-рецептивних комплексів;
- зниженням кількості функціонуючих рецепторів в результаті їх вивільнення з мембрани у міжклітинний простір;
- інактивацією рецептора внаслідок конформаційних змін;
- руйнуванням рецепторів шляхом підвищення активності протеаз або деградацією гормоно-рецептивного комплексу під впливом ферментів;
- пригніченням синтезу нових рецепторів.

Для кожного виду гормону є *агоністи* та *антагоністи*. Останні – це речовини, які здатні конкурентно зв'язувати рецептор з гормоном, знижуючи або повністю блокуючи його біологічний ефект. Агоністи, навпаки, вступаючи в комплекс із відповідним рецептором, підсилюють дію гормону або повністю імітують його присутність, причому іноді

період напіврозпаду агоніста у сотні і більше разів перевищує час деградації природного гормону, а, отже, протягом цього часу проявляється біологічний ефект. Так, наприклад, агоністами глюкокортикоїдів є кортикостерон, альдостерон, а частковими агоністами – прогестерон, дезоксикортизол; а їх антагоністами – тестостерон, естрадіол. Такі взаємовідношення використовують як в експерименті, так і у клінічній практиці.

**Метаболізм та елімінація (руйнування) гормонів.** Після реалізації своїх функцій відбувається руйнування гормонів, їх катаболізм. Невелика частина залишків гормональних продуктів може знову ресинтезуватись у гормони, але більша їх частина піддається незворотному катаболізму. Це захищає організм від нагромадження надлишку біологічно активних продуктів.

Залежно від інтенсивності метаболізму гормонів і швидкості елімінації час їх перебування у крові може бути дуже коротким або досить тривалим. Наприклад, уже через 10-15хв. після надходження у крові виявляють лише половину первинної кількості гонадоліберину, тоді як для тироксину цей час становить близько чотирьох діб.

Метаболічна деградація гормонів відбувається у печінці, нирках, кишківнику та інших органах і тканинах завдяки діяльності численних ферментів – протеаз, гідроксилаз, дезаміназ тощо. Прикладом може бути розщеплення в печінці інсуліну ферментом інсуліназою із групи протеїназ. Проте, в деяких випадках наслідком метаболізму є утворення інших активних гормональних сполук. Малоактивний естрон здатний перетворюватись на активний естроген – естрадіол, а в передміхуровій залозі з тестостерону утворюється дигідротестостерон, який є майже втричі активнішим андрогеном за свого попередника.

Тиреоїдні гормони зазнають дейодування та інших перетворень, що призводять до їх інактивзації. Через те що ці біохімічні реакції відбуваються повільно,  $T_4$  і  $T_3$  довгий час перебувають у системній циркуляції.

Інактивация стероїдних гормонів відбувається шляхом гідроксилювання і відновлення молекул. Із глюкокортикоїдів походять нейтральні 17-кетостероїди, кортоли і кортолони, із прогестерону – прегнанові сполуки, з андрогенів – андростерон і етіохоланолон, з естрадіолу – естріол. У печінці стероїдні метаболіти утворюють кон'югати з сульфатною і глюкуроновою кислотами. Це робить їх водорозчинними сполуками, які легко виводяться з організму.



Елімінація гормонів та їхніх метаболітів здійснюється переважно із сечею (65–95% добової продукції) і жовчю. Певна кількість їх екскретується також зі слиною, потом та іншими продуктами зовнішньої секреції. Зокрема, визначення андрогенів у слині використовують як неінвазивний метод гормональної діагностики. Вміст гормональних метаболітів у добовій порції сечі певним чином відбиває сумарну добову продукцію гормонів. Тому визначення їхньої добової екскреції набуло поширення у функціональній діагностиці ендокринних захворювань.

Таким чином, кожна ендокринна функція є багатокomпонентною динамічною системою взаємозв'язаних процесів, що визначає на різних рівнях як специфіку і силу гормонального сигналу, так і чутливість клітин і тканин до даного гормону.

Величина та характер специфічної відповіді клітини, органа або фізіологічної системи на гормональний сигнал зумовлений такими основними етапами: 1) синтез і секреція гормонів; 2) циркуляційний транспорт гормонів; 3) взаємодія гормонів із клітинами-мішенями і реалізація їх специфічного біологічного ефекту; 4) метаболізм гормонів та виділення їх з організму; 5) регуляція і саморегуляція функціональної активності ендокринних залоз (рис. 10). Кількісні показники усіх зазначених процесів змінюються з віком людини і мають статеві відмінності, що має бути враховано під час проведення функціональної діагностики ендокринних захворювань.

## **ОСОБЛИВОСТІ РЕГУЛЯЦІЇ ЗАЛОЗ ВНУТРІШНЬОЇ СЕКРЕЦІЇ**

*У регуляції процесів життєдіяльності провідна роль належить трьом фізіологічним системам – нервовій, ендокринній та імунній (рис. 11). На відміну від нервової, ендокринна система здійснює регуляторні впливи на органи і тканини не локально-контактним, а гуморальним шляхом, тобто через кров, лімфу, спинномозкову рідину. Найважливішою відмінністю ендокринної регуляції є те, що вона здійснюється гуморальним шляхом завдяки утворенню і надходженню у кров, лімфу, цереброспінальну рідину надзвичайно активних біологічних речовин – гормонів. Вони справляють генералізований і довготривалий вплив на різні органи і тканини, впливають на ріст, статевий і фізичний розвиток, продуктивну функцію, гомеостаз, обмін*

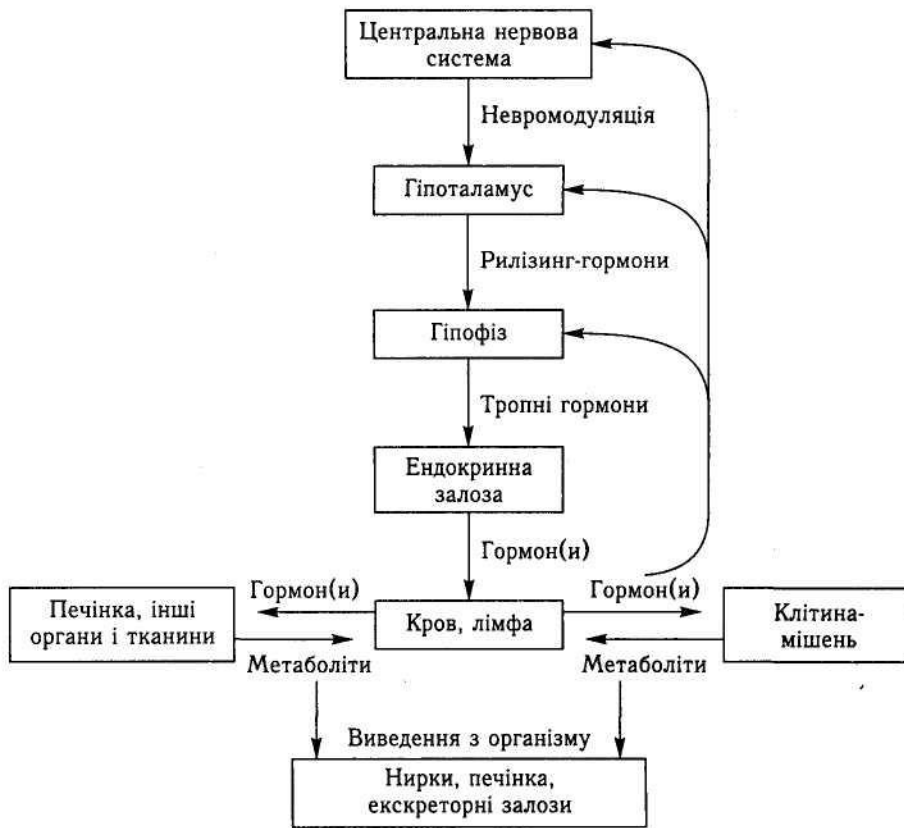


Рис. 10. Фізіологічна регуляція ендокринної функції й біологічний цикл гормонів

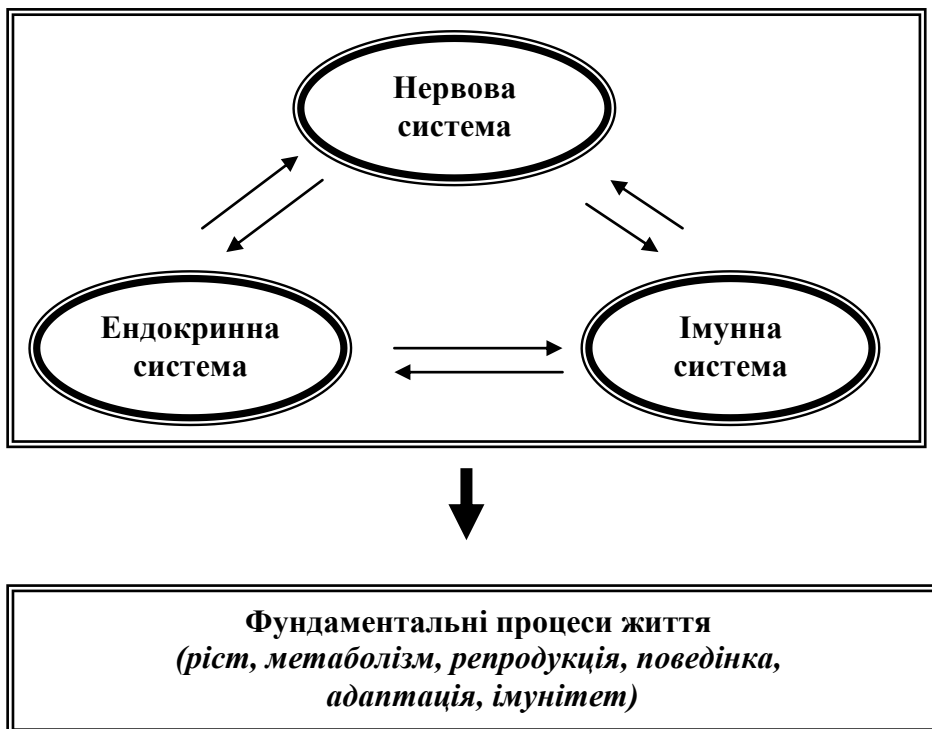


Рис. 11. Місце ендокринної системи в регуляції життєдіяльності

речовин, процеси адаптації, імунного захисту і навіть на вищу нервову діяльність. Гормони вважають еволюційно давніми біологічними регуляторами в багатоклітинних організмах.

Передача інформації за допомогою гормонів здійснюється в десятки разів повільніше, порівняно з нервовою передачею, яка дозволяє організму негайно реагувати на різні стимули навколишнього середовища або внутрішні функціональні зміни. Тому, під впливом гормонів знаходяться ті функції організму, для запуску і регуляції яких потрібні хвилини або години. Ендокринна і нервова системи діють в організмі узгоджено; функціонування ендокринної системи знаходиться під контролем ЦНС.

У процесі еволюційного розвитку виділяють 3 етапи регуляції ендокринної системи.

1. Гуморальний етап. Гуморальна регуляція є найдревнішою формою регуляції та з'явилася значно раніше, ніж нервова система. Так, у простих одноклітинних організмів нервової системи ще не існує, проте регуляція діяльності клітини здійснюється через внутріклітинну рідину, завдяки чому має місце зв'язок всіх відділів клітини з навколишнім середовищем, тобто функціонує гуморальний зв'язок (humor – рідина). Регуляція всіх функцій організму здійснюється дифузно, по плазмі, а у багатоклітинних за системою спеціальних трубочок – судин.

2. Хімічний етап. Регуляція всіх функцій організму і зв'язок його із зовнішнім світом здійснюється тільки за допомогою хімічних речовин, що містяться в рідинах організму. Відбувається збільшення кількості клітин в організмі, їх спеціалізація, з'являються клітини, які несуть гормональну функцію. Надалі вони концентруються в певних місцях і з них формуються ендокринні залози. Паралельно в організмі розвивається і нервова система, яка в міру ускладнення все більш підпорядковує своєму впливу гуморальні зв'язки. Таким чином, з появою нервової системи складається нейроендокринний етап регуляції.

3. Нейрогуморальний етап регуляції. На цьому етапі встановлюється тісна взаємодія хімічно активних речовин і нервових елементів. Хімічно активні речовини виробляються в процесі обміну речовин під впливом нервової системи, одночасно стають збудниками останньої – медіаторами, тобто передавачами нервового збудження (наприклад, ацетилхолін, гістамін і ін.). На ранніх стадіях філогенезу процес передачі медіаторів походить від клітини до клітини і протікає

поволі – місцеві активатори. На подальшій стадії філогенезу з'являються *дистантні активатори*, які діють на великій відстані від місця їх утворення, і розповсюджуються швидко по кровоносній і лімфатичній системі. Ці дистантні активатори виробляються в органах, що спеціально розвиваються, – залозах внутрішньої секреції або ендокринних залозах.

Регуляція функцій залоз внутрішньої секреції центральною нервовою системою здійснюється шляхом передачі нервових імпульсів безпосередньо органам і тканинам. Гуморальна (від грец. *humor* – волога) передача передбачає регулюючий вплив біологічно активних речовин, гормонів, які переносяться кров'ю, лімфою, тканинною рідиною. Гормони вибірково впливають на клітини певних органів – клітини-мішені.

Поняття “гормональна регуляція” не тотожне поняттю “гуморальна регуляція”. Гуморальна регуляція є древнішою формою регуляції та притаманна всім одноклітинним і багатоклітинним організмам, активні продукти обміну яких приймають участь в регуляції їх життєдіяльності. Окрім власне гормональної регуляції, гуморальна регуляція включає в себе регуляцію обмінних процесів за допомогою біологічно активних речовин, які продукуються специфічними секреторними клітинами, розташованими у нирках, печінці, гіпоталамічній частині мозку, слизових оболонках бронхів, трахеї, шлунково-кишкового тракту (гістамін, серотонін, ацетилхолін, гепарин, гастрин тощо). Сукупність ендокринних залоз є системою гормональної регуляції функцій організму. Разом з тим, вони є частиною системи гуморальної регуляції.

*Основні відмінності гуморальної регуляції від нервової полягають в наступному:*

- при гуморальній регуляції носієм інформації є хімічна речовина, при нервовій – потенціал дії;
- характер передавання інформації: в гуморальній – внутрішнє середовище організму, а саме, кровоносні та лімфатичні судини та міжклітинні простори, у нервовій – нервові волокна;
- у гуморальній способом передавання інформації є потік крові, лімфи та дифузія; у нервовій – поширення потенціалу дії нервовими волокнами (рис. 12)

*Гуморальний спосіб передавання інформації характеризується такими особливостями (рис. 13):*

- гуморальний сигнал в організмі поширюється з невеликою швидкістю, відповідно до швидкості руху крові (або лімфи) та дифузії гуморальних чинників у міжклітинній рідині; потенціал дії поширюється швидко;

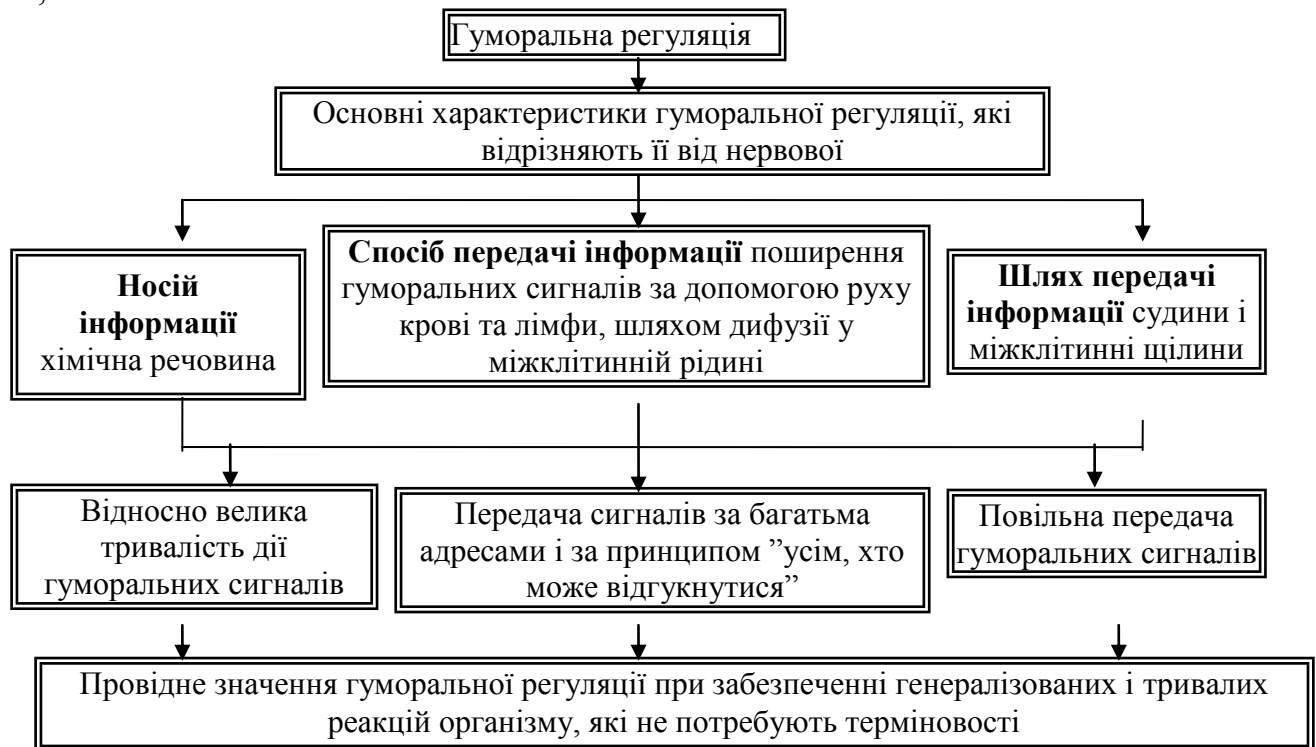


Рис. 12. Характеристики гуморальної регуляції, які відрізняють її від нервової

- гуморальний сигнал з меншою точністю можна дозувати за силою і тривалістю, ніж нервові збудження, що спричинено повільним наростанням концентрації гуморального агента (причому не до суворо визначеної певної величини), і так само його поступовим зменшенням;
- гуморальна регуляція забезпечує здійснення тих відповідних реакцій в організмі, які не вимагають негайної відповіді та точності її виконання (це є реакції вегетативних функцій організму, причому лише тих, що не пов'язані тісно з навколишнім середовищем).

Нервова і гуморальна системи управління функціями в організмі діють і за спільними механізмами. Таким чином, в організмі тварин і людини є дві складні системи управління функціями: нервова і гуморальна, які тісно пов'язані між собою і здійснюють нейрогуморальну регуляцію.

Гуморальна регуляція, як і нервова, характеризується певною спрямованістю за принципом "усім, усім, хто відізнається". При цьому, направленість гуморальної регуляції (що здійснюється "за точною адресою") зумовлена тим, що лише певні клітини, які мають відповідні

рецептори, – органи-мішені – чутливі до певного гуморального фактора (так звана „безпровідникова система“).

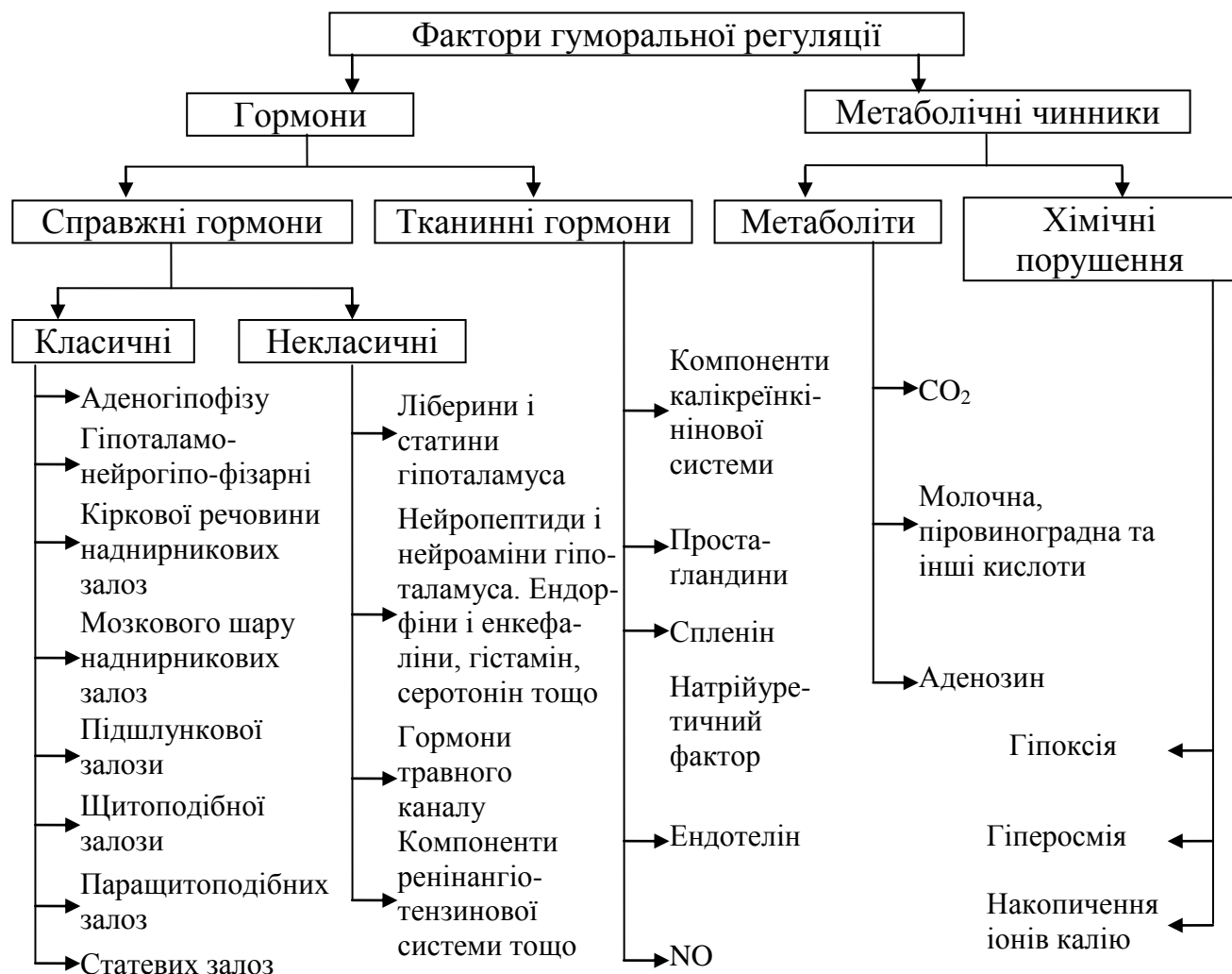


Рис. 13. Фактори гуморальної регуляції

**Особливості взаємодії між залозами внутрішньої секреції.** У нервовій системі збудження передається нервовими волокнами “за точною адресою” і без спотворення (“передача телеграфними проводами” або „провідникова система“).

Гуморальна регуляція, як і нервова, завжди здійснюється замкнутими контурами (рис. 14), у яких провідну функцію здійснює сама секреторна клітина. Обов’язковими ланками контуру гуморальної регуляції є: а) пристосувальний результат (регульований параметр); б) виконавчі механізми або органи (орган-ефектор); в) канали прямого або зворотного зв’язку; г) функцію „спостереження“ виконує секреторна клітина, в якій містяться додаткові рецептори, які контролюють

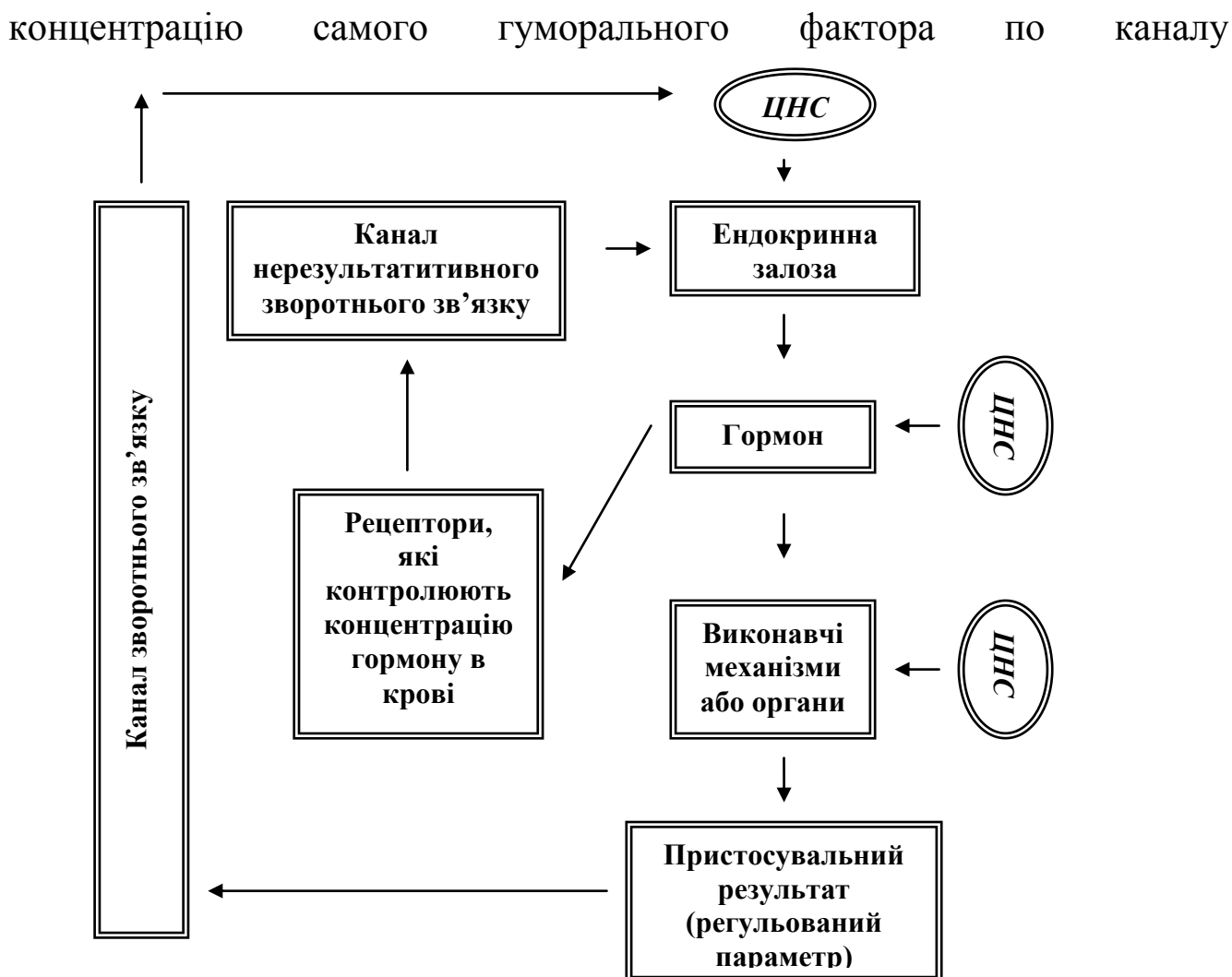


Рис. 14. Схема будови контуру гуморальної регуляції

нерезультативного зворотного зв'язку (д). Це забезпечує припинення безконтрольного синтезу гормону в тому разі, коли секреторна клітина виробляє неповноцінний гуморальний фактор або відсутні (заблоковані) рецептори, через які останній діє.

Гуморальна регуляція може здійснюватися по довгих і коротких каналах зворотнього зв'язку (“плюс-мінус-взаємодія”), характеризуючись негативним (коли підвищення концентрації одного гормону призводить до пригнічення секреції та вивільнення іншого) або позитивним (підвищення виділення одного гормону спричиняє зростання концентрації іншого) впливами. Прикладом контуру гуморальної регуляції виступає механізм, що забезпечує підтримання потрібної концентрації глюкози в крові за допомогою інсуліну. Підвищена концентрація глюкози активує рецептори інкреторних клітин підшлункової залози, що супроводжується посиленням секреції інсуліну, останній підвищує проникність мембран клітин печінки та активує ферменти для переведення глюкози в глікоген. У результаті

концентрація глюкози в крові нормалізується (регуляція коротким каналом). У разі сильного зв'язку з білками крові або генетично обумовленої неповноцінності інсуліну, наявності антитіл до інсуліну та його рецепторів, зниження їх кількості й афінності, руйнування інсуліну протеолітичними ферментами, зв'язування інсуліну з імунними комплексами та секреція контрінсулярних гормонів, виникають інсулінорезистентні форми цукрового діабету. У цьому випадку висока концентрація інсуліну через канал нерезультативного зворотного зв'язку обмежує синтез такого неефективного гормону. Регуляція здійснюється за довгим каналом: знижується концентрація глюкокортикоїдів → реагують рецептори гіпоталамуса → виділяються АКТГ-ліберини → гіпофіз → АКТГ → надниркові залози → глюкокортикоїди.

Таким чином, “довгий” зворотній зв'язок характеризується взаємодією периферичного гормону з залежними від нього гіпоталамічними центрами, супрагіпоталамічними й навіть окремими ділянками ЦНС.

В основі “короткого” зворотнього зв'язку лежить підвищення гіпофізарного тропного гормону (наприклад, АКТГ), що модулює секрецію і звільнення гіпоталамічного гормону (кортиколіберини). “Ультракороткий” ланцюг забезпечується взаємодією в межах гіпоталамуса, в результаті чого звільнення одного гормону модулює звільнення іншого гіпоталамічного гормону. Довгий і короткий ланцюги зворотного зв'язку функціонують як системи “закритого” (саморегульовального) типу.

Складні взаємодії між залозами внутрішньої секреції визначаються наступними провідними факторами:

- На діяльність кожного органу, на кожну функцію здійснюють вплив одночасно кілька гормонів, які секретуються різними ендокринними залозами.

- Гормони, які виробляються одними залозами, здійснюють вплив на функцію інших ендокринних залоз (як безпосередньо, так і через опосередкованість нервової системи).

**Виділяють наступні основні типи взаємодії між ендокринними залозами:**

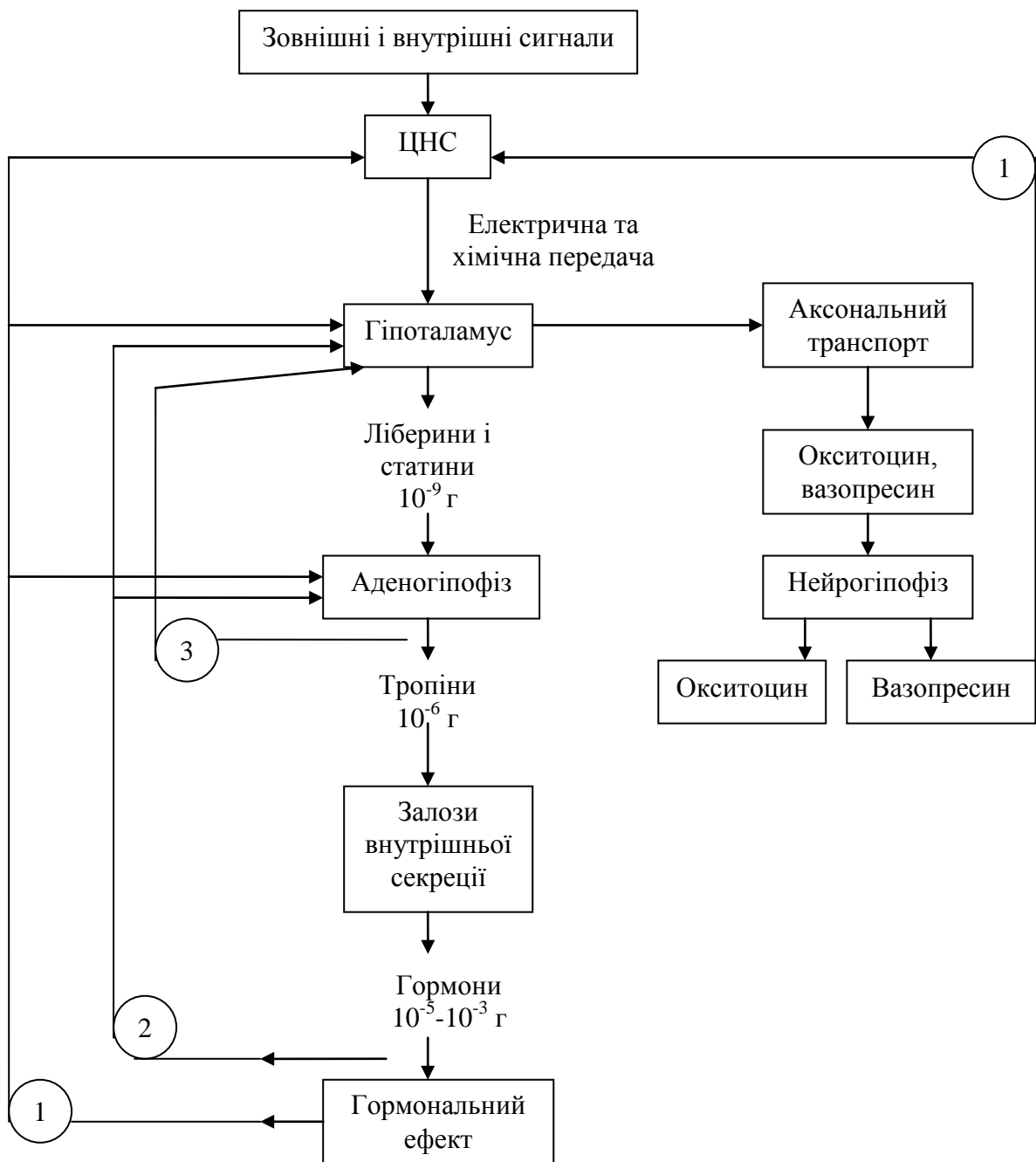
*1. Взаємодія за принципом позитивного прямого і негативного зворотного зв'язку.* Такий тип взаємодії можна розглянути на прикладі взаємодії гормонів передньої частки гіпофізу та залоз, що їй підпорядковані (рис. 15). Так, в аденогіпофізі синтезується тиреотропін,



який стимулює утворення гормонів щитоподібної залози. Якщо у тварини видалити передню частку гіпофізу, що виключить продукцію тиреотропіну, то буде спостерігатись атрофія щитоподібної залози та виникне дефіцит тиреоїдних гормонів. Таким чином, між гіпофізом і щитоподібною залозою здійснюється прямий зв'язок, який виражається в стимуляції тиреотропіном інкреторної функції останньої. Підвищення рівня гормонів щитоподібної залози понад норму гальмуватиме утворення тиреотропіну, завдяки чому реалізується негативний зворотній зв'язок між щитоподібною залозою та секрецією гормону. Таку форму взаємодії між ендокринними залозами названо «принципом плюс-мінус взаємодії», фізіологічний зміст якої полягає у можливості саморегуляції діяльності залоз внутрішньої секреції: збільшення функції залози, яке викликається якимись факторами зовнішнього чи внутрішнього середовища, неминуче призводить внаслідок негативного зворотного зв'язку до гальмування її, і таким чином, до нормалізації гормонального балансу.

Реалізація зворотного зв'язку може здійснюватись на різних рівнях. Розрізняють „довгий“ (зовнішній) і „короткий“ (внутрішній) зворотній зв'язок. При „довгому“ зворотному зв'язку концентрація гормонів периферичної ендокринної залози в крові здійснює вплив на гіпоталамус – ділянку головного мозку, в якій сконцентровані нервові механізми регуляції певних ендокринних функцій. В свою чергу, гіпоталамус впливає на гіпофіз і стимулює (або гальмує) вироблення необхідних гормонів. При „короткому,, зворотному зв'язку гормони гіпофізу безпосередньо впливають на гіпоталамус.

2. Синергізм ефектів гормональних впливів. У багатьох випадках два або кілька гормонів, які впливають на функцію органа, здійснюють односпрямований, або синергічний, вплив. Прикладом такої дії є послідовна активізація різних ланок ендокринної системи під час стресу, яка, згідно з теорією Г. Сельє, спрямована на підвищення неспецифічної резистентності організму. Зокрема, посилення секреції адреналіну, глюкокортикоїдів, соматотропіну та інших гормонів зумовлює ліполітичну та гіперглікемічну дію, тобто вони діють як синергісти відносно енергетичного обміну. Також синергічний вплив здійснюють адреналін (мозковий шар наднирників) і глюкагон ( $\alpha$ -клітини острівкового апарату підшлункової залози) на глікоген печінки: обидва гормони активують розпад глікогену печінки до глюкози та викликає збільшення рівня цукру в крові.



Зворотні зв'язки:

- 1 - сповільнене та тривале гальмування секреції гормонів і нейромедіаторів, а також зміна поведінки і формування пам'яті;
- 2 – швидке, але тривале гальмування;
- 3 – короткочасне гальмування.

Рис. 15. Прямі та зворотні зв'язки в нейроендокринній системі регуляції

3. Антагонізм гормональних впливів. При вивченні гормональної регуляції функцій часто зустрічаються протилежні впливи гормонів. Так, глюкокортикоїди і соматотропін можуть діяти як *антагоністи*, тому що перші стимулюють катаболізм білків, а другому властива анаболічна дія.

4. Пермісивна (дозволяюча) дія гормонів виражається в тому, що гормон, який сам не викликає фізіологічного ефекту, створює умови для реакції клітини чи органу на дію якогось іншого гормону. Прикладом може бути вплив глюкокортикоїдів на ефекти адреналіну. Глюкокортикоїди не впливають ні на тонус м'язів судин, ні на розпад глікогену печінки, проте створюють умови, при яких підпорогові концентрації адреналіну збільшують артеріальний тиск і викликають гіперглікемію в результаті глікогенолізу в печінці. Вважають, що в основі пермісивної дії глюкокортикоїдів лежить збільшення синтезу цАМФ і білка.

Залози внутрішньої секреції функціонально взаємодіють між собою за *вертикальним* або *горизонтальним* типом. *Вертикальна взаємодія* чітко виявляється в групуванні їх в автономні системи (гіпоталамус – гіпофіз – кіркова речовина наднирникових залоз, гіпоталамус – гіпофіз – щитоподібна залоза, гіпоталамус – гіпофіз – статеві залози), при цьому функція так званих периферичних залоз безпосередньо залежить від активуючих впливів тропних гормонів гіпофіза. Здавна вважали, що „диригентом ендокринного оркестру” є гіпофіз, проте згодом з'ясувалось, що секреція гіпофізарних гормонів регулюється рилізінг-гормонами (ліберинами і статинами) гіпоталамуса. У свою чергу, периферичні ендокринні залози надсилають сигнали до гіпоталамуса і гіпофіза, впливаючи на них за принципом зворотного зв'язку. Проте, такі залози, як підшлункова, паращитоподібні, епіфіз, загруднинна, мозкова речовина наднирникових залоз, функціонують незалежно від прямих впливів гіпофізарних гормонів.

Між залозами існують також *горизонтальні зв'язки*. Наприклад, естрогени яєчників стимулюють ендокринну функцію щитоподібної залози. Гіпофізарний гормон пролактин підвищує чутливість кіркової речовини наднирникових залоз до стимулювального впливу кортикотропіну.

Регуляція ендокринних функцій є складним процесом і охоплює всі їхні ланки, проте найбільше значення має регуляція гормоноутворювальної та секреторної активності ендокринних залоз.

Вона спрямована на забезпечення потреб організму відповідно до стану внутрішнього середовища і зовнішніх впливів. Відомі різні типи регуляції діяльності ендокринних клітин і залоз (табл. 8).

Таблиця 8

**Механізми регуляції діяльності ендокринних залоз**

<i>Гуморальний неендокринний</i>	<i>Гуморальний ендокринний</i>	<i>Нейроендокринний</i>	<i>Нервовий</i>
↓	↓	↓	↓
Глюкоза – підшлункова залоза – інсулін	Гіпоталамус – тиреотропний гормон – щитовидна залоза – тироксин	Гіпоталамус – нейросекреція – нейрогіпофіз – антидіуретичний гормон	Головний мозок – стовбур головного мозку – спинний мозок – симпатичні нервові волокна – мозкова речовина наднирників – адреналін, норадреналін

*Нервова регуляція* може бути прямою і непрямую. Пряма нервова регуляція забезпечує секрецію гіпоталамічних рилізінг-гормонів, катехоламінів мозкової речовини наднирників, мелатоніну. У ній задіяні норадреналін, дофамін, серотонін, інші нейромедіатори. Під непрямую нервовою регуляцією розуміють вплив на кровообіг в ендокринній залозі, внаслідок чого змінюється гормональна секреція.

*Ендокринна регуляція* полягає у прямому (безпосередньому) впливі одних гормонів на синтез і секрецію інших. Тропні гормони гіпофіза надходять із кров'ю до щитоподібної залози, кіркової речовини наднирників, статевих залоз і стимулюють їхню діяльність. Інсулін пригнічує секрецію глюкагону із близько розміщених  $\alpha$ -ендокриноцитів панкреатичних острівців (*паракринна регуляція*).

*Метаболічна регуляція* належить до гуморального неендокринного типу. Ендокриноцити безпосередньо реагують на вміст у крові й міжклітинному середовищі метаболітів або на зрушення пов'язаних з ними фізіологічних параметрів зміною синтезу і секреції гормонів. Глюкоза і вільні жирні кислоти виконують функцію стимуляторів секреції інсуліну  $\beta$ -ендокриноцитами панкреатичних острівців. Для альдостерону такими регуляторами є йони калію і натрію; для паратгормону – йони кальцію; для гормонів шлунка і кишечника – амінокислоти, жирні кислоти; для вазопресину – об'єм позаклітинної рідини.

*Нейрогуморальна регуляція залоз внутрішньої секреції.* Регуляція життєдіяльності організму здійснюється нервовою системою в тісному взаємозв'язку з ендокринною системою (рис. 16).

Гормони, що виробляються ендокринними органами знаходяться під контролем нервової системи і функціонально пов'язані один з одним. Нервова система, таким чином, безпосередньо регулює обмін речовин, посилаючи імпульси не лише до клітин різних органів, але й до ендокринних залоз. В результаті в організмі нашаровується нервова регуляція і хімічна корекція за допомогою гормонів. При цьому нервова система реагує швидко і чітко, але короткочасно. Ендокринна реакція протікає триваліше, але повільніше. Все це дозволяє застосувати термін „нейроендокринна регуляція“.

*Нейроендокринна регуляція* є специфічним і найскладнішим типом регуляції, яка інтегрує нервові та гормональні сигнали й забезпечує динамічний гормональний гомеостаз за принципом зворотних зв'язків. Таким чином, гормональна рівновага підтримується шляхом саморегуляції. Якщо активність залежної від гіпофіза ендокринної залози стає надмірною, її гормони гальмують секрецію відповідного гіпофізарного гормону. Навпаки, ослаблення діяльності

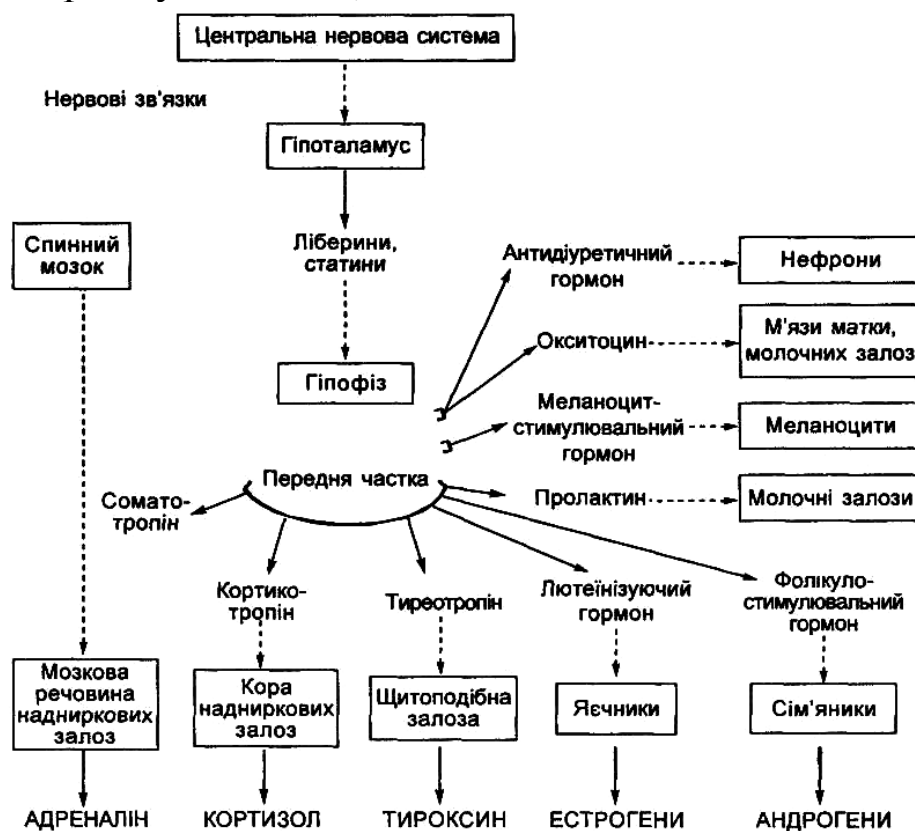


Рис. 16. Зв'язки ендокринної та нервової систем.  
Суцільні стрілки позначають синтез (секрецію) гормону, пунктирні – вплив гормону на органи-мішені

„периферичної“ залози призводить до протилежних змін. Унаслідок цього, вміст гормонів у крові підтримується на нормальному рівні. Прикладами такого *зворотного зв'язку*, який називають *негативним*, є гальмування секреції тиротропіну тироїдними гормонами, кортикотропіну – глюкокортикоїдами. В окремих випадках зворотний зв'язок може набувати *позитивного характеру*, як це спостерігається перед овуляцією, коли естрогени не гальмують секрецію гонадотропних гормонів, а стимулюють її.

Крім регуляції діяльності ендокринних залоз існують *додаткові механізми регуляції* ендокринної функції. До них, зокрема, належить гормональна регуляція утворення в печінці гормонозв'язувальних білків плазми крові. Естрогени й тироксин стимулюють утворення тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну, андрогени пригнічують його. Регуляція синтезу транспортних білків також є важливою для створення у крові оптимальних концентрацій інших гормонів – інсуліну, тироксину, соматотропіну та ін.

Гормони здатні істотно впливати на метаболізм як власний, так й інших гормонів, що позначається на утворенні активних метаболітів, тривалості перебування гормонів в організмі, концентрації їх у крові та лімфі.

Через те що гормональні ефекти значною мірою залежать від кількості клітинних рецепторів гормонів, важливого значення набуває регуляція синтезу і деградації рецепторних молекул. Найчастіше гормони знижують інтенсивність утворення тих рецепторів, які опосередковують їхню дію. Наприклад, тривала гіперінсулінемія призводить до зменшення кількості рецепторів інсуліну в тканинах. Проте відомі й протилежні приклади, коли гормон стимулює синтез власних рецепторів. Зокрема, це стосується впливу андрогенів на кількість їхніх рецепторів у передміхуровій залозі. У регуляції ендокринних функцій велике значення має також вплив одних гормонів на стан клітинних рецепторів інших гормонів. Одним із механізмів антиестрогенної дії прогестерону є зниження внаслідок його впливу кількості рецепторів естрогенів у ендометрії.

**Гіпоталомо-гіпофізарна система.** Оскільки, деякі ендокринні залози отримують значну вегетативну інервацію, довгий час вважали, що вплив ЦНС на них опосередковується виключно нервово-провідниковим шляхом – через симпатичні і парасимпатичні нерви. Цей шлях впливу нервової системи на ендокринні залози не вимагає участі гіпофізу і тому називається *парагіпофізарним*, тобто проходить поза гіпофізом. Однак, багато ендокринних залоз знаходяться у тісній залежності від функції передньої частки гіпофізу (щитовидна залоза, корковий шар наднирників, статеві залози, навіть при нормальній вегетативній інервації, зазнають атрофії, якщо порушується секреція гормонів передньої долі гіпофізу, яка їх стимулює). Таким чином, регулюючий вплив ЦНС на функцію цих залоз повинно

опосередковуватись через секрецію гормонів передньої долі гіпофізу, тобто має відбуватись *трансгіпофізарно*.

Вегетативна нервова система – важлива ланка в нерозривному ланцюзі регулюючих систем організму. Центри вегетативної нервової системи розташовані в головному та спинному мозку і діляться на надсегментарні (вищі) і сегментарні (нижчі). Надсегментарні центри координують функцію робочих органів шляхом взаємодії з іншими регулюючими системами – ендокринної, кровоносної і ін. Вони зосереджені в корі півкуль головного мозку, в підкіркових структурах, в стовбурі мозку і мозочку. Сегментарні центри – це окремі осередки (ядра) довгастого і спинного мозку.

Особливе місце серед вегетативних центрів займає *лімбічна система* – комплекс структур середнього, проміжного і кінцевого мозку, що забезпечують інтеграцію вегетативних, соматичних і емоційних реакцій. До лімбічної системи відноситься закрутка склепіння, пояс, прозора перегородка, склепіння, мозкова полоска, соскоподібно-таламічний пучок, зоровий горб, гіпокамп, мигдалеподібне тіло, соскоподібне тіло, гіпоталамус (сірий горб, зоровий перехрест, гіпофіз і ін.). Від лімбічної системи постійно йдуть імпульси через таламус до гіпоталамуса, здійснюючи значний вплив на функціональний стан ендокринних залоз.

Нервовий контроль передньої частки гіпофізу здійснюється двома механізмами (рівнями регуляції). Перший рівень регуляції реалізує так звана гіпофізотропна ділянка гіпоталамуса, яка контролює вихідну (базальну) секрецію передньої частки гіпофізу та нейрогіпофізарну секрецію. Другий, більш високий, рівень забезпечується іншими гіпоталамічними та позагіпоталамічними ділянками мозку (гіпокамп, передній таламус, середній мозок та ін.), які беруть участь в стимуляції або пригніченні функції гіпофізу. Позагіпоталамічні структури мозку здійснюють важливий нейроендокринний контроль діяльності гіпофізу та відповідальні за добовий ритм секреції гормонів. Гіпоталамічна ділянка тісно пов'язана аферентними провідниковими шляхами і через сітчастий утвір з різними відділами головного мозку. Тому, імпульси від подразнення зорових, нюхових та інших рецепторів надходять в кінцевому результаті до гіпоталамуса. Гіпоталамус є ніби колектором всіх імпульсів, які поступають із зовнішнього світу і внутрішнього середовища. Нова і стара кора, підкіркові утворення, таламус і середній мозок контролюють діяльність нейроендокринних центрів і через них - діяльність ендокринної системи.

Гіпоталамус (або підгорбкова ділянка) – відділ проміжного мозку, розташований вниз від таламуса і є скупченням нервових клітин з численними ефферентними й афферентними зв'язками.

У гіпоталамусі добре розвинена сіра речовина, що складається з дрібних клітин, які, як правило, згруповані в ядра (рис. 17).

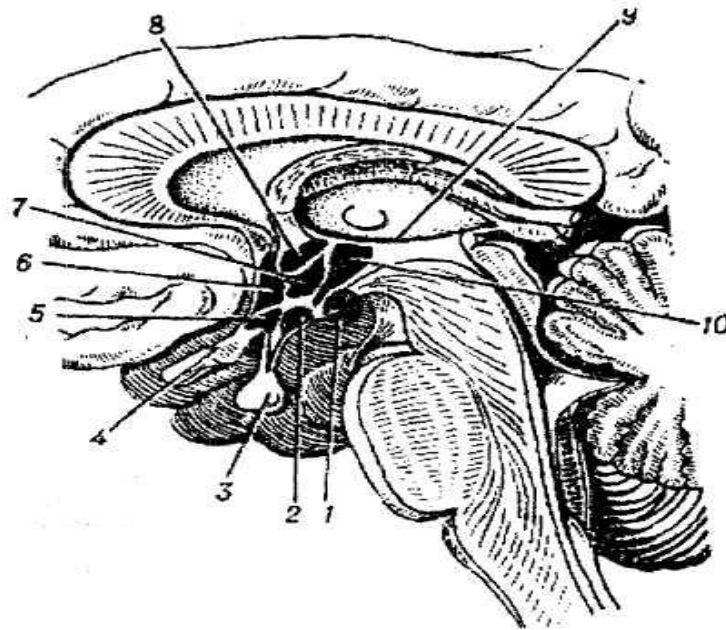


Рис 17. Схема підгорбкової ділянки головного мозку (ядра гіпоталамуса позначені чорним кольором): 1- ядра соскоподібного тіла; 2 – ядра горба; 3 - гіпофіз; 4 – зорове перехрестя; 5 – надзорове ядро; 6 – надшлуночкове ядро; 7 – нижньоприсереднє ядро; 8 – верхньомедіальне ядро; 9 – гіпоталамічна борозна; 10 - заднє ядро

Кількість, топографія, розмір і форма цих ядер коливається. За угрупованням в гіпоталамусі їх можна умовно розділити на три ділянки: латеральна, медіальна і перивентрикулярна. Гіпоталамус включає ядра, утворені нервовими клітинами, що не мають секреторної функції та ядра, що складаються з нейросекреторних клітин. Клітини такого типу продукують фізіологічно активні речовини, сприяючі виділенню гормонів тропів з гіпофіза і названі гіпоталамічними нейрогормонами.

*Ядра гіпоталамуса, на відміну від інших нейронів, виконують дві функції:* по-перше – як і нервові клітини, вони здатні проводити нервові імпульси; по-друге – під впливом нервового імпульсу з кінцевих ділянок відростків (терміналей) цих клітин виділяються синтезовані в тілі клітини біологічно активні хімічні речовини. Отже, ці елементи нервової системи можуть функціонувати не тільки як нервові, але і як залозисті клітини, тобто секретувати хімічні продукти, які беруть участь в регуляції життєдіяльності організму. Ця властивість називається *нейросекрецією*, клітини – *нейросекреторними*, а утворений ними продукт – *нейросекретом*.

Нейросекреторні клітини знаходяться в передній ділянці гіпоталамуса, де утворюють з кожної сторони надзорове і навколошлуночкове ядра. Ці ядра складаються з нервових клітин крупних і середніх розмірів. Аксони нейронів навколошлуночкового і



надзорного ядер, утворюють гіпоталамо-гіпофізарний пучок (розташований у лійці) – сукупність нервових волокон, що забезпечують зв'язок між гіпоталамусом і гіпофізом (рис. 18).

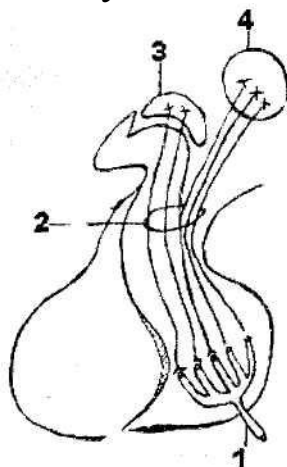


Рис. 18. Гіпоталамо-гіпофізарний тракт: 1- нижня гіпофізарна вена; 2-гіпоталамо-гіпофізарні шляхи; 3-супраоптичне ядро; 4- паравентрикулярне ядро

Волокна цих ядер досягають задньої частки гіпофіза і забезпечують транспортування в гіпофіз нейросекретів, зокрема вазопресину і окситоцину. Завдяки цим зв'язкам гіпоталамус і гіпофіз утворюють особливу гіпоталамо-гіпофізарну нейросекреторну систему (ГНС). Накопичуючись у задній частці гіпофіза вазопресин і окситоцин, в міру необхідності, надходять у кров. Вазопресин впливає на процес утворення сечі – підсилює реабсорбцію води; окситоцин стимулює скорочення матки. Регуляція функцій тропів гіпофіза здійснюється шляхом виділення гіпоталамічних нейрогормонів, що надходять у гіпофіз через портальну систему. Прийнято вважати, що передня ділянка гіпоталамуса бере безпосередню участь в регуляції виділення гонадотропінів (рис. 19). Порівняно недавно було встановлено, що гіпоталамус синтезує речовини-попередники – рилізінг-фактори (від англ. слова *release* – звільняти), які можуть стимулювати синтез гормонів тропів гіпофізом, або гальмувати його. Речовини, що стимулюють синтез тропних гормонів, одержали назву *ліберини* (кортиколіберин, тиреоліберин, гонадоліберин, соматоліберин та ін.), ті, що пригнічують – *статини* (пролактостатин, соматостатин і ін.). Ліберини і статини за хімічною структурою – низькомолекулярні пептиди.

Гормони гіпоталамуса проникають у кров ворітної системи гіпофіза і з нею надходять в аденогіпофіз. Виділення їх гіпоталамусом здійснюється під впливом нервових імпульсів, а також внаслідок змін концентрацій у крові певних гормонів (за принципом зворотного зв'язку).

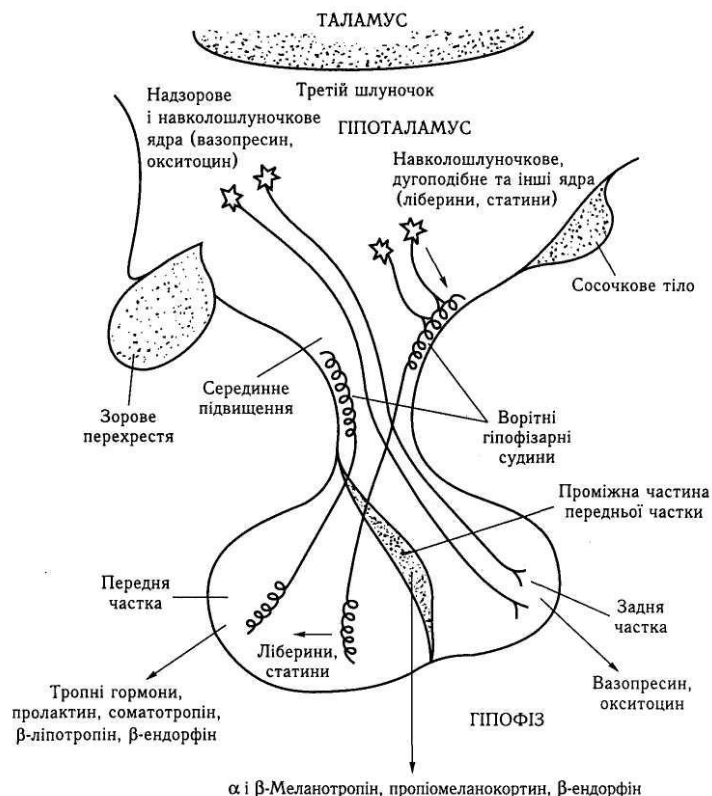


Рис. 19. Регуляція секреції гормонів аденогіпофіза

Для гіпоталамічних гормонів виявлено „перекривання ефектів”, наприклад, тиреоліберин стимулює секрецію не тільки ТТГ, а й пролактину; соматостатин гальмує секрецію, крім гормону росту, також ТТГ, інсуліну, глюкагону, гастрину, секретину. Водночас соматостатин пригнічує секрецію соляної кислоти у шлунку, панкреатичного соку, перистальтику ШКТ, впливає на ЦНС. Соматостатин відкритий у різних відділах мозку, утворюється також D-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози, клітинами епітелію шлунка і кишечника. Механізм численних ефектів соматостатину інтенсивно вивчається. Гіпоталамічні гормони використовуються у клінічній практиці для диференціальної діагностики гіпофізарної і гіпоталамічної недостатності (тиреоліберин, кортиколіберин), а соматоліберин – для лікування дітей із затримкою росту внаслідок недостатньої продукції соматотропіну.

Гіпоталамус за допомогою гормональних рецепторів оброблює інформацію щодо концентрації гормонів у крові й надсилає до нейросекреторних клітин сигнал для їх збудження або гальмування. Чимало фізіологічно активних речовин мозку регулюють і модулюють синтез і секрецію гіпоталамічних гормонів. Найважливіші з них – *нейромедіатори* – норадреналін, серотонін, дофамін, гамма-аміномасляна кислота та ін., а також опіоїди, азоту оксид, нейропептиди.

В гіпоталамо-гіпофізарному комплексі включено дві системи:

- 1) *Гіпоталамо-нейрогіпофізарна (гіпоталамус – задня частка*

гіпофізу), що починається від великих нейросекреторних клітин супраоптичного і паравентрикулярного ядер; у цих клітинах утворюються *вазопресин* і *окситоцин*, які надходять у задню частку гіпофізу, а далі – у циркулюючу кров.

2) *Гіпоталамо-аденогіпофізарна* (*гіпоталамус* – передня частка *гіпофізу*), що забезпечує контроль над гормональною функцією передньої та проміжної часток гіпофізу; починається від дрібноклітинних ядер медіобазальної частини гіпоталамуса від аденогіпофізотропної зони.

За допомогою нервових волокон і через загальну судинну систему гіпоталамус взаємопов'язаний з гіпофізом (головною залозою внутрішньої секреції і складає з ним єдину систему, що регулює вегетативні функції організму). *Гіпофіз* – вищий вегетативний центр, що здійснює складну інтеграцію і пристосування функцій різних внутрішніх систем до цілісної системи організму. Він відіграє значну роль у підтримці оптимального рівня обміну речовин (білкового, жирового, водного і мінерального) й енергії, в регуляції температурного балансу організму, дихальної і ендокринної систем. Під контролем гіпофіза знаходяться такі залози внутрішньої секреції, як щитоподібна, статеві, підшлункова, наднирникова й ін.

Для розуміння функції гіпоталамуса і гіпофіза необхідно знати особливості їх кровопостачання. Аденогіпофіз і нейрогіпофіз забезпечуються кров'ю незалежно один від одного. Особливої уваги заслуговує кровоносна система передньої частки гіпофіза. Її судинне русло одержало назву ворітної (портальної) системи гіпофіза (рис. 20)

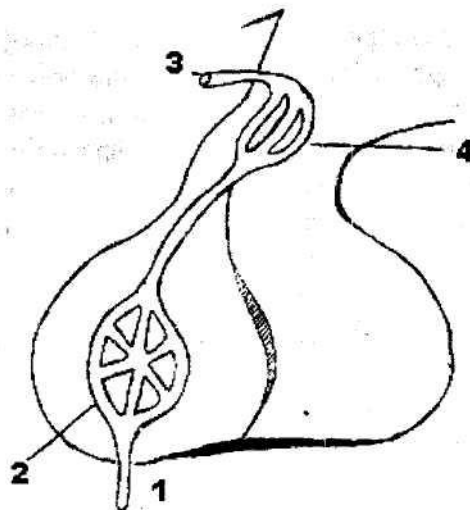


Рис. 20. Портальні судини аденогіпофіза: 1-нижня гіпофізарна вена; 2-капіляри і синусоїди; 3-верхня гіпофізарна артерія; 4-капілярна сітка.

Особливістю будови портальної системи гіпофіза є те, що рилізінг-фактори продукуються дрібноклітинними ядрами гіпоталамуса, до яких відноситься і аркуате ядро. Нейросекреторна продукція (гіпоталамічні нейрогормони) цього та інших ядер прямує до лійки гіпофіза по верхніх гіпофізарних артеріях, утворюючи в гіпоталамусі первинну капілярну сітку.

Капіляри цієї сітки зливаються в 2–3 ворітні венули та опускаються в передню частку гіпофіза, де розділяються знову на капіляри, які названі внаслідок їх великого діаметру синусоидами, що утворюють вторинну капілярну сітку. У первинну капілярну сітку всмоктуються гормон-регулюючі речовини (рилізінг-гормони), що виробляються ядрами гіпоталамуса. По ворітних венулах ці речовини транспортуються у вторинну капілярну сітку, де регулюють вироблення гормонів залозистими клітинами передньої частки гіпофіза – гормонів тропів, кожний з яких стимулює функцію певної залози-мішені: щитоподібної, кори наднирників, підшлункової, статевих залоз і ін. Створюються умови для швидкого надходження у кровonosне русло різних її гормонів. Особливо це важливо при стресових ситуаціях організму. Кровопостачання задньої частки гіпофіза здійснюється нижніми гіпофізарними артеріями.

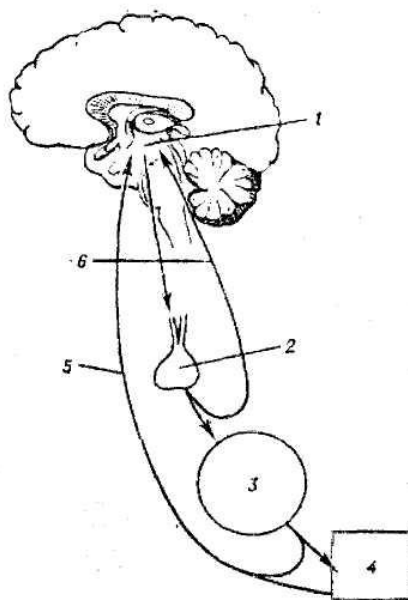
Таким чином, зрозуміло, що гіпофіз без гіпоталамуса функціонувати не може, кора великих півкуль (лімбічна система) керує гіпоталамусом, який, у свою чергу, регулює діяльність решти ендокринних залоз. Додатковими структурами гіпофіза є: ендокринні органи, кров та апокринові залози (органи дифузної ендокринної системи).

Важливе значення в нейроендокринних відносинах належить зворотним зв'язкам, серед яких розрізняють „короткі” (аденогіпофіз-гіпоталамус) і „довгі” зв'язки (залози-мішені – гіпоталамус).

Завдяки таким зв'язкам у складі цілого організму здійснюється саморегуляція нейроендокринного комплексу. Регуляція секреції гормонів тропів гіпофіза здійснюється шляхом виділення гіпоталамічних нейрогормонів, що надходять у гіпофіз через портальну систему судин. Між гіпоталамусом і гіпофізом є зворотний зв'язок (рис. 21), за допомогою якого регулюється їх секреторна функція. Принцип зворотнього зв'язку полягає у тому, що при збільшенні секреції гормонів залозами внутрішньої секреції зменшується секреція гормонів гіпоталамуса. Зворотні (афферентні) впливи, що йдуть від периферичної залози-ефектора можуть діяти не тільки на передню

частку гіпофіза, але і на гіпоталамус, пригнічуючи утворення гіпоталамічних нейрогормонів, що активують відповідні функції передньої частки гіпофіза.

Разом з тим, гормони периферичних залоз можуть здійснювати дію і на вищі відділи головного мозку (лімбічна система), звідки інформація через гіпоталамус та аденогіпофіз передається ендокринній залозі, що продукує дані гормони. У загальній схемі регуляторних взаємодій залоз внутрішньої секреції забезпечується функціональна рівновага між гіпоталамусом і аденогіпофізом з одного боку, а з іншою – взаємозв'язками між гіпоталамо-гіпофізарною системою і периферичними залозами внутрішньої секреції.



*Рис. 21. Загальна схема регуляції ендокринної системи за принципом зворотнього зв'язку: 1 - гіпоталамус секретує поліпептидні нейрогормони (релізинг-гормони), які стимулюють секрецію гормонів тропів гіпофіза (2); останні викликають секрецію гормонів периферичними ендокринними залозами (3) і діють на периферичні органи і тканини (4), гормони гіпофіза та периферичних ендокринних залоз здійснюють вплив на гіпоталамус, зменшуючи його секрецію за зворотнім зв'язком (довгим - 5 чи коротким - 6).*

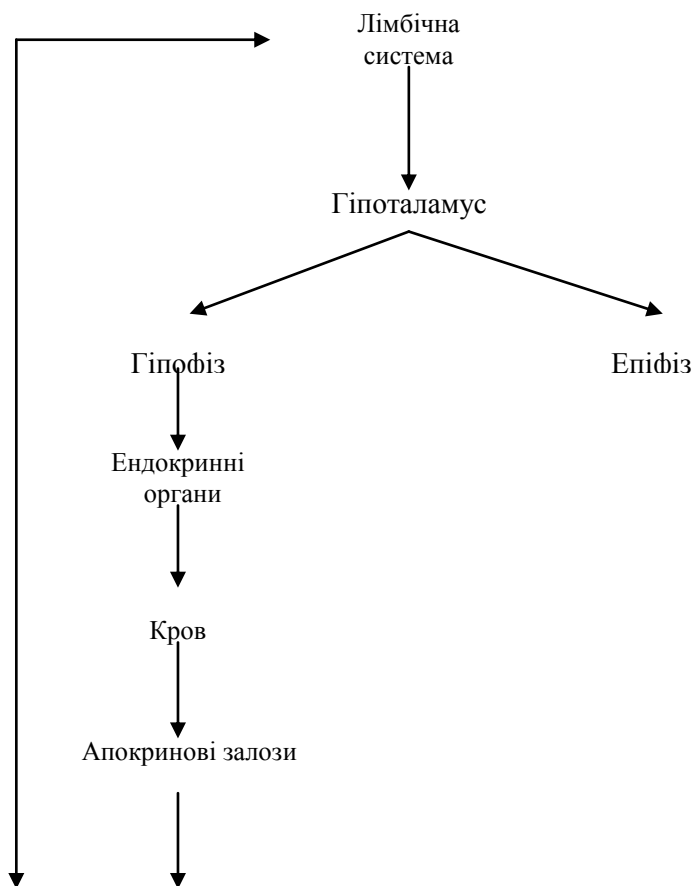
Отже, гіпоталамус є місцем, де нервові та ендокринні клітини взаємодіють між собою, здійснюючи швидку та вискоєфективну передачу інформації, яка необхідна для швидкої відповіді з боку органу, систем та організму загалом з метою забезпечення життєдіяльності організму. Передача інформації від клітини до клітини здійснюється хімічними месенджерами (гормони та моноаміни) та електричною активністю. Міжклітинна взаємодія здійснюється за допомоги наступних механізмів:

- синаптичною передачею месенджера; - гормональним механізмом завдяки циркулюючим гормонам; - паракринним механізмом, тобто без надходження гормону в кров, а лише у міжклітинну рідину; - аутокринним механізмом, тобто виходом гормону з клітини в міжклітинну рідину та взаємодія цього гормону з мембранними рецепторами, що розміщені на цій же клітині.

Вплив НС на функцію гіпоталамуса здійснюється також шляхом транспорту спинномозковою рідиною різних гормонів, нейротрансмітерів та інших речовин (ендорфіни, енкефаліни), що синтезуються в різних відділах ЦНС та епіфізі. Так, в епіфізі утворюється мелатонін та ряд інших поліпептидів, що модулюють функцію наднирників, щитоподібної та статевих залоз. Гормони епіфізу вивільняються в спинномозкову рідину або загальний потік крові та діють по-різному: наприклад, мелатонін концентрується в гіпоталамусі та середньому мозку і впливає на секрецію гіпофізотропних гормонів, змінюючи вміст моноамінів та нейромедіаторів; інші поліпептиди епіфіза діють на утворення гіпофізотропних пептидів безпосередньо.

Крім нейромедіаторів, у регуляції діяльності гормональної активності беруть участь іони  $K^+$  та  $Ca^{2+}$ , простагландини, цАМФ та інші речовини.

Узагальнюючи ці співвідношення, можна збудувати наступну схему регуляції ендокринних органів:



Зворотні зв'язки, які в кінцевому результаті замикаються на лімбічній системі

У цілісному організмі існує єдність нервової та гуморальної регуляції функцій. Нервовий та ендокринний компоненти забезпечуються шляхом трансформації енергії нервового імпульсу в гуморальний процес. Надходження імпульсів до нейросекреторних клітин є необхідним для підтримання їх активної діяльності. Перерізання аферентних шляхів (деаферентація) медіобазальної частини гіпоталамуса призводить до пригнічення функції нейроендокринних елементів і зниження секреції гормонів передньої частки гіпофізу.

Регулюючі впливи від ЦНС передаються кожному органу двома шляхами: 1) нервово-провідниковим шляхом, тобто через нерви, що іннервують даний орган; 2) нервово-гуморальним шляхом, тобто через секрецію гормонів.

Нервово-провідниковий шлях пов'язаний із поширенням нервового імпульсу по периферичних нервах. При цьому кожен імпульс іде до певного ефектору. Нервовий імпульс поширюється досить швидко: в рухових нервах зі швидкістю 70-120 м/с, в постгангліонарних волокнах – 0,5-2,0 м/с. Таким чином, „команда” ЦНС швидко досягає виконавчого органа, проте, дія нервового імпульсу є короткочасною. Тому, нервово-провідниковий шлях регуляції забезпечує швидку, але не тривалу реакцію певних ефекторних органів.

Гормони розносяться потоком крові або лімфи, тому швидкість їх поширення по організму є меншою, ніж нервового імпульсу. На відміну від нервового імпульсу, гормони діють на всі чутливі до них організми, тобто мають генералізовану дію та здійснюють на ефектори більш тривалий вплив, ніж нервовий імпульс (часто ефект дії гормону продовжується навіть після того, як гормон зруйнований або виведений з організму).

Таким чином, гормони мають більш тривалу, генералізовану, але сповільнену дію на органи, ніж нервовий імпульс. Звідси зрозуміло, що одночасно тривалі зміни багатьох функцій організму (ріст і диференціювання, тривала адаптація) можуть бути забезпечені тільки гормональними впливами. Отже, для повноцінної адаптації організму до змін умов існування необхідна єдність нервово-провідникового і нервово-гормонального шляхів регуляції.

**Контрольні запитання**  
**до теми „Загальна характеристика ендокринної системи”**

1. Історія розвитку ендокринології.
2. Філогенетичні етапи регуляції ендокринної системи?
2. Що таке нейроендокринний етап регуляції?
3. Перерахувати анатомо-фізіологічні ознаки ендокринних органів.
4. Загальна класифікація ендокринних залоз.
5. Генетичні ознаки класифікації ендокринних залоз.
6. Класифікація ендокринних залоз за походженням і місцем їх розвитку.
7. Залози ентодермального походження.
8. Залози мезодермального походження.
9. Залози ектодермального походження.
10. Класифікація ендокринних залоз за джерелами розвитку.
11. Фізіологічна класифікація ендокринних органів.
12. Дати визначення поняттю „ендокринна залоза”. Що означає термін „ендокринний”?
14. Які залози називаються залозами внутрішньої секреції?
15. Дайте визначення поняттю „гормон”.
16. Основні функції гормонів.
17. Що таке системні і місцеві (локальні) гормони, їх дія?
18. Як класифікують гормони за хімічною структурою?
19. Як класифікують гормони за фізичними властивостями?
19. На які групи поділяються гормони на основі біологічної дії?
20. Методи дослідження ендокринних органів.
21. Фактори, що впливають на функцію ендокринних органів.
22. Навести приклади регуляції ендокринних органів.
23. Яке значення має вегетативна нервова система в регуляції ендокринних органів?
24. Що включає лімбічна система?
25. Яким чином робить свій вплив на передню частку гіпофіза надгорбкова ділянка (гіпоталамус)?
26. Що таке гіпоталамо-гіпофізарний тракт?
27. Які особливості кровопостачання аденогіпофізу і нейрогіпофізу?
28. Що таке портальна система гіпофіза?
29. Пояснити коротко поняття „гуморальна регуляція функцій”.
30. У чому полягає принцип зворотнього зв'язку між гіпоталамусом і гіпофізом?
31. Схема регуляції роботи ендокринних залоз.
32. Схема опису ендокринних органів.
33. Перерахувати органи, які виконують виключно ендокринну функцію.
34. Яка залоза виконує провідну роль в системі ендокринних органів? Яким чином вона впливає на інші залози внутрішньої секреції?



# МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАЛОЗ ВНУТРІШНЬОЇ СЕКРЕЦІЇ

## ГІПОФІЗ

**Походження.** Передня частка, проміжна і горбкова частини гіпофізу розвивається з епітелію ротової бухти (кишеня Ратке) на 4-му тижні внутрішнього розвитку. По мірі росту з вентральної стінки гіпофізарної кишені Ратке розвивається передня, а з дорсальної – проміжна частки гіпофіза. У передній частці починають формуватися гормонотворюючі структури. Задня частка гіпофіза (нейрогіпофіз) розростається з нейроглії гіпоталамуса. З проміжного мозку, що розвивається, росте випинання – зачаток лійки, що формується, назустріч гіпофізарній кишені Ратке. На 4-му тижні внутрішнього розвитку обидва вирости зростаються. Розростання нейроглії на кінцях лійки призводить до утворення задньої частки. Таким чином, передня частка (аденогіпофіз) розвивається як і більшість ендокринних залоз з епітелію, а задня частка (нейрогіпофіз) є похідним проміжного мозку (рис. 22)

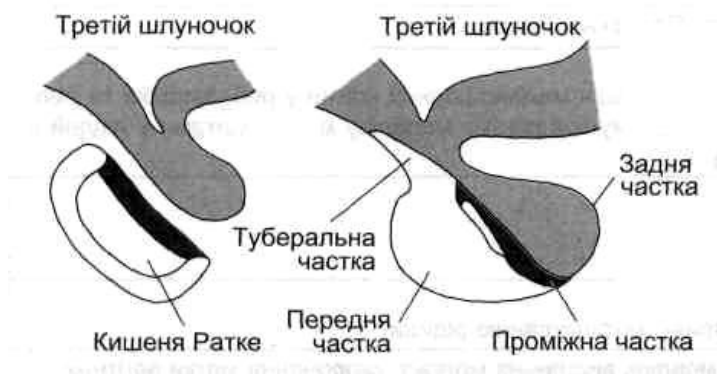
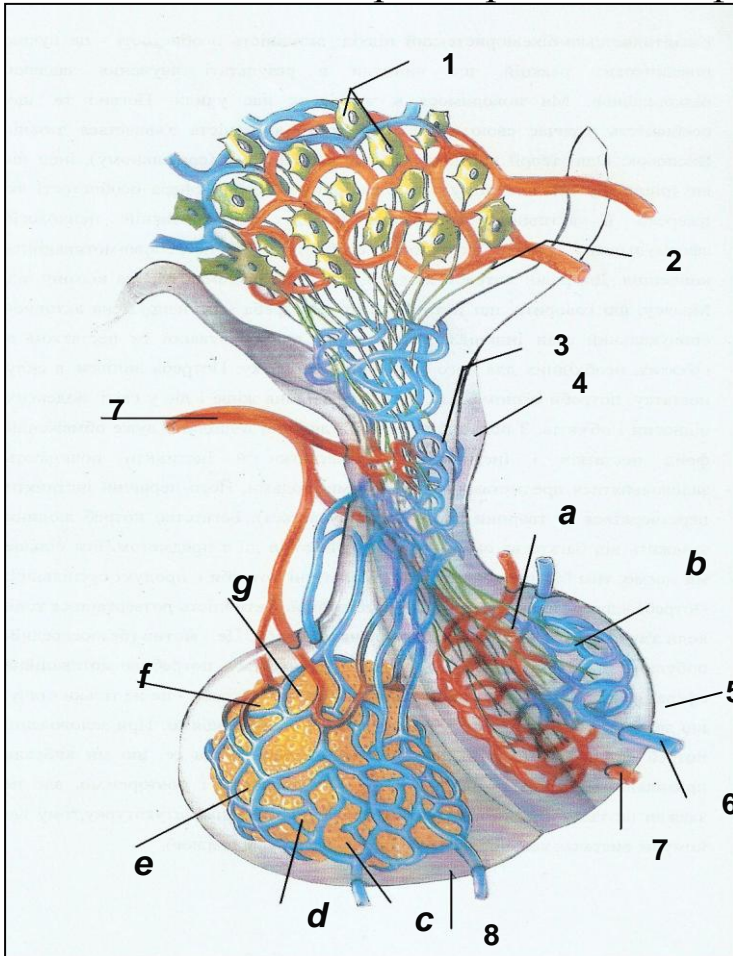


Рис. 22. Схема формування гіпофіза

**Топографія.** Гіпофіз є непарним органом бобовидної форми, розташований в однойменній ямці турецького сідла клиноподібної кістки (див. рис. 17). Зверху гіпофіз покритий твердою мозковою оболонкою (діафрагмою сідла), що має в центрі невеликі отвори для проходження лійки, за допомогою якої, він ніби підвішений на основі головного мозку. Як частина проміжного мозку, гіпофіз має зв'язок з різними відділами центральної нервової системи через лійку і сірий горб. Своєю поздовжньою віссю він розташований впоперек по відношенню до основи мозку.

**Анатомічна будова.** Передню, проміжну і задню частки гіпофіза можна вважати сукупністю окремих ендокринних органів. У людини

проміжна частка є рудиментом та розташовується між передньою і задньою частками у вигляді вузької пластинки. Задня частка (*нейрогіпофіз*) – сіруватого кольору, в 2–2,5 рази менша передньої частки (*аденогіпофіз*) та м'якішої консистенції. Окрім задньої частки гіпофіза, нейрогіпофіз включає також ліжку і серединне підвищення сірого горба. Задня частка гіпофіза утворена переважно з закінчень кровоносних судин аксонів із супраоптичного та паравентрикулярного ядер гіпоталамуса, тоді як передня має спеціальний судинний зв'язок з головним мозком через портальні гіпофізарні судини (рис. 23).



### Будова гіпофіза

1. Нейросекреторні клітини
2. Аксон
3. Гіпофізарна портальна система
4. Ніжка гіпофіза
5. Задня частка
6. Вена
7. Артерія
8. Передня частка

### Гормони гіпофіза

- a) Антидіуретичний гормон (АДГ)
- b) Окситоцин
- c) Фолікулостимулювальний гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ)
- d) Гормон росту (соматотропний гормон - СГ)
- e) Тиротропний гормон (ТТГ)
- f) Адренкортикотропний гормон (АКТГ)
- g) Меланоцитстимулювальний гормон (МСГ)

Рис. 23. Будова гіпофізу та його гормони

Розміри і вага гіпофіза відрізняються варіабельністю, що залежить від віку, статі й індивідуальних особливостей. Поперечний розмір гіпофіза – 10–17мм, передньозадній – 5–15мм, вертикальний – 5–10мм. Маса гіпофіза у чоловіків – 0,5г, у жінок – 0,6г. Гіпофіз червонувато-сірого кольору, має м'яку консистенцію, зовні покритий капсулою.

**Гістологічна будова.** Як анатомічно, так і гістологічно відмічається складний поділ клітин гіпофіза. Гістологи розрізняють різні типи залозистих клітин, залежно від гормонів, що продукуються.

За будовою передня частка гіпофіза є складною сітчастою залозою (рис. 24). Її паренхіма має вид густої сітки, утвореної епітеліальними тяжами (трабекулами). Останні складаються з хромофобних і хромофільних залозистих клітин (аденоцитів). По периферії трабекул розташовуються хромофільні аденоцити (ацидофільні і базофільні). Серед ацидофільних клітин розрізняють лактотропоцити, які пов'язані з секрецією лактогенного гормону, і соматотропоцити, які пов'язані з секрецією соматотропного гормону, базофільні аденоцити продукують чотири види гормонів: фолікулостимулювальний, лютеїнізуючий, адренкортикотропний і тиреотропний гормони.

Проміжна частина гіпофіза містить епітеліальні клітини (світлі і темні), що продукують інтермедіни. Нейрогіпофіз і гіпофізарна лійка побудовані з пітуїцитів (зірчасті клітини, що містять кульки жиру; раніше вважали, що вони виділяють гормони задньої частки, а сьогодні їх трактують як модифіковану астроглію), що відносяться до клітин нейроглії, які формують і ядра гіпоталамічної частини проміжного мозку.

**Функція.** Гормони передньої та задньої часток гіпофіза здійснюють вплив на багато функцій організму, в першу чергу через інші ендокринні залози.

*Гормони передньої частки гіпофіза* регулюють найважливіші функції в організмі (ріст, розвиток, метаболічні процеси, ендокринні функції). Передня частка гіпофіза, яку вважають центром ендокринного апарату, виробляє гормони, які стимулюють розвиток і функцію інших залоз внутрішньої секреції: *соматотропний гормон (СТГ)* або гормон росту, стимулює ріст і розвиток тканин організму, впливає на вуглеводний, білковий, жировий і мінеральний обміни; *адренкортикотропний гормон (АКТГ)* активує функцію кори наднирників, що в свою чергу призводить до утворення в них глюкокортикоїдів і статевих гормонів; *тиреотропний гормон (ТТГ)* стимулює вироблення гормонів щитоподібної залози; *гонадотропні гормони (гонадотропіни)* регулюють дію статевих залоз (гонад), а саме впливають на розвиток фолікулів, овуляцію, розвиток жовтого тіла в яєчниках, на сперматогенез та ін.; *фолікулостимулювальний гормон (ФСГ)*, *лютеїнізуючий гормон (ЛГ)*, *лактотропний гормон ЛТГ* (синонім: *пролактин, лактотропін*).

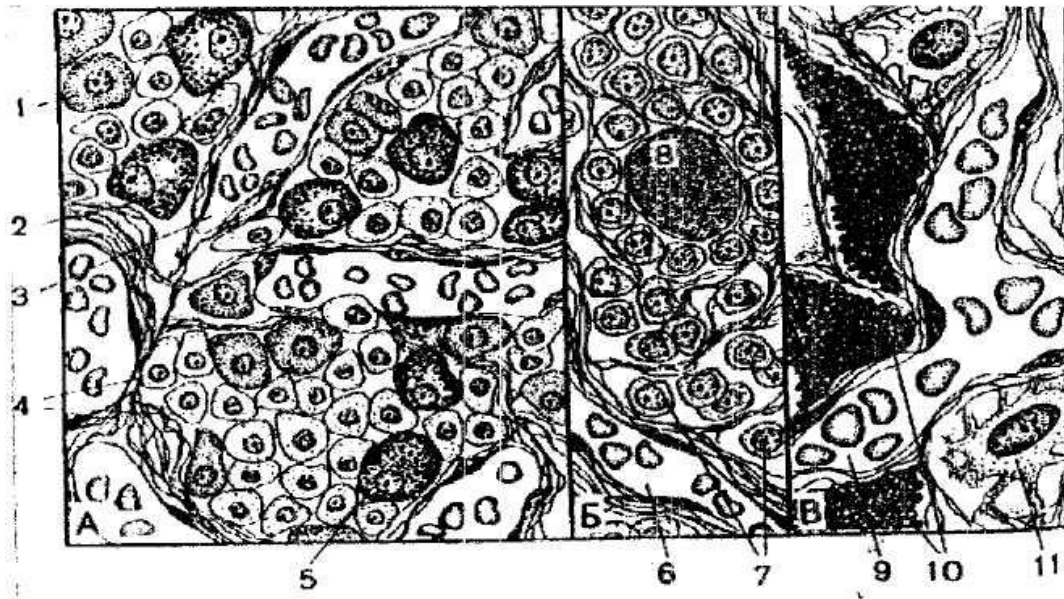


Рис. 24. Мікроскопічна будова гіпофіза:

*А. передня частина гіпофіза (аденогіпофіз): 1 - ацидофільна клітина; 2 - базофільна клітина; 3 - синусоїдний капіляр; 4 - хромофобні клітини; 5 - базофільна клітина. Б. Проміжна частина гіпофіза: 6 - синусоїдний капіляр; 7 - епітеліальні клітини; 8 - фолікулярна кіста, заповнена колоїдом. В. Задня частина гіпофіза (нейрогіпофіз): 9 - капіляр нейрогіпофізу; 10 - накопичувальні нейросекреторні тільця; 11 - пітуїцити.*

Проміжна частина передньої частки гіпофіза виробляє гормон *інтермедин* (меланоцитстимулювальний гормон). Цей гормон впливає на пігментний обмін в організмі, зокрема накопичення пігменту в епітелії шкіри.

У задній частці гіпофіза накопичується два гормони: вазопресин і окситоцин. Вазопресин має дві характерні властивості: по-перше, він викликає підвищення артеріального тиску за рахунок скорочення гладкої мускулатури кровоносних судин (особливо артеріол), по-друге, регулює зворотне всмоктування води з ниркових канальців, тому його називають антидіуретичним гормоном (АДГ). Окситоцин викликає скорочення гладкої мускулатури матки. Широко застосовується в клініках для стимуляції скоротливої діяльності матки.

Отже, розрізняють гормони передньої, проміжної і задньої частини гіпофіза. Задня частина є похідною від нервової системи (нейрогіпофіз), і в ній гормони не утворюються, а надходять по аксонах нервової клітини із гіпоталамуса. Тут вони депонуються і виділяються в кров'яне русло. Обидва гормони нейрогіпофіза (вазопресин і окситоцин) за хімічною структурою є низькомолекулярними пептидами, як і гіпоталамічні ліберини і статини. Синтез гормонів передньої частки аденогіпофіза і виведення їх у кров запускається ліберинами гіпоталамуса через аденілатциклазну систему.

За хімічною структурою гормони аденогіпофіза відносяться до білково-пептидних: АКТГ-поліпептид; соматотропін і пролактин – прості білки, а ТТГ, ФСГ і ЛГ – складні білки (глікопротеїни). До білкової частини останніх входять 2 субодиниці, а вуглеводні ланцюги закінчуються залишками сілової кислоти. При їх відщепленні гормони захоплюються клітинами печінки і там розпадаються.

**Соматотропін (соматотропний гормон (СТГ), гормон росту (ГР)).** Соматотропіни є видоспецифічними білками, тому біологічна дія тваринних соматотропінів у людей не проявляється. ГР людини складається із 191 амінокислоти і містить 2 дисульфідних зв'язки. Отримують соматотропін людини біотехнологічним методом. ГР виділяється гіпофізом безперервно протягом всього життя організму. Секрецію його стимулює соматоліберин, а пригнічує соматостатин. ГР стимулює соматичний ріст органів і тканин організму, зокрема кісток, хрящів, м'язів. У нормі базальний рівень гормону росту в плазмі дорослої людини, визначений радіоімунологічним методом, – менше 3 нг/мл. Гормон росту швидко розщеплюється, частково у печінці. Період напіврозпаду гормону росту, що циркулює, у людини становить 6-20 хв. З'ясовано, що добове виведення гормону росту у дорослих – 0,2-1,0 мг/добу.

В основі дії ГР лежить вплив на обмін речовин, що здійснюється за трьома напрямках:

1. Надходження амінокислот із крові в тканини і синтез білка, пригнічення катаболізму білків і амінокислот; під дією ГР підвищується синтез РНК і ДНК.

2. ГР стимулює ліполіз жирів у жировій тканині, підвищує рівень жирних кислот у крові та їх утилізацію в тканинах. При тривалій дії надлишку ГР розвиваються кетоз, ожиріння печінки.

3. ГР знижує утилізацію глюкози для продукції енергії, частково завдяки підвищеній мобілізації та розпаду жирних кислот. Надходження глюкози в клітини при дії ГР короткочасно (0,5-1 год) стимулюється, і в цей період синтезується глікоген, але надалі ефект ГР змінюється на протилежний – і транспорт глюкози через мембрани у клітини знижується, а її вміст у крові зростає (діабетогенна дія гормону росту).

Соматотропін стимулює ріст хрящів і кісток не безпосередньо, а через стимуляцію утворення групи поліпептидів. Спочатку їх називали соматомединами, нині – інсуліноподібними факторами росту (ІФР). Концентрація їх у сироватці крові залежить від ГР. Найбільш вивчений

ІФР-1 (соматомедин С), який складається із 70 амінокислот. Основним місцем його синтезу вважають печінку. Біологічні ефекти ІФР-1 у хрящовій тканині такі: 1) стимуляція включення сульфату в протеоглікани; 2) стимуляція включення тимідину в ДНК; 3) стимуляція включення проліну в колаген; 4) підвищення синтезу РНК і ДНК; 5) мітогенна активність, тобто стимуляція поділу клітин.

Мітогенна активність ІФР-1 проявляється і в культурах клітин інших типів, крім хрящових. Мембранні рецептори ІФР близькі за структурою до інсулінових рецепторів, володіють протеїнкіназною активністю і передають гормональний сигнал всередину клітини, стимулюють процеси транскрипції та трансляції.

Взаємозв'язки гормон росту – ІФР ще вивчені недостатньо. Невідомо, які із ефектів ГР зв'язані зі стимуляцією продукції ІФР, а які – із дією самого ГР. Безпосередньо ГР впливає на транспорт амінокислот і ліполіз.

Вплив на ріст соматотропного гормону. У молодих тварин, у яких епіфізи ще не злилися з довгими кістками, ріст пригнічує гіпофізектомія (рис. 25), а стимулює гормон росту. Хондрогенез у цьому випадку прискорений, і, оскільки, хрящові епіфізіальні пластинки розширюються, то вони відкладають більше кісткового матриксу на кінцях довгих кісток. Унаслідок цього розміри тіла збільшуються, тому довготривале лікування гормоном росту призводить до гігантизму.

Якщо епіфізи закриті, то лінійний ріст стає неможливим, а гормон росту спричинює характерну деформацію кісток і м'яких тканин, відому у людини як акромегалія. Розміри більшості внутрішніх органів у цьому разі збільшені. Ендокринні органи можуть також підпадати під вплив гормону росту, який діє синергічно з АКТГ, спричинюючи збільшення розмірів надниркових залоз, та з андрогенами, зумовлюючи збільшення додаткових репродуктивних органів. Вміст білка в організмі за цих умов збільшується, а вміст жиру зменшується.



Рис. 25. Вплив гіпофізектомії на ріст незрілої резус мавпи: два роки тому обидві мавпи мали однаковий зріст і масу, пізніше тварині ліворуч було виконано гіпофізектомію

Вплив на метаболізм білків та електролітів. Гормон росту є анаболічним гормоном для білків, він забезпечує позитивний баланс азоту та фосфору, збільшення вмісту фосфору у плазмі та зменшення вмісту сечовинного азоту та амінокислот у крові. У дорослих із його недостатністю створений за рекомбінантною технологією гормон росту людини спричинює збільшення маси тіла і зменшення кількості жиру поряд із підвищенням метаболічної активності та зниженням рівня холестеролу в плазмі крові. Одночасно посилюється всмоктування кальцію у шлунково-кишковому тракті. Екскреція натрію і калію пригнічена незалежно від впливу надниркових залоз, імовірно тому, що ці електроліти переходять з нирок до тканин, що ростуть. Під час росту і в разі акромегалії, а також багатьох інших захворювань посилюється екскреція амінокислоти 4-гідроксипроліну. Більша частина виділеного гідроксипроліну походить з колагену, тому екскреція гідроксипроліну збільшується у випадку захворювань, пов'язаних з активним руйнуванням колагену. Цей процес також посилюється під час активного синтезування розчинного колагену, що його стимулює саме гормон росту.

Вплив на метаболізм вуглеводів і жирів. Гормон росту підвищує виділення печінкової глюкози і виявляє антиінсуліновий ефект у м'язах. Він також має кетогенну дію, оскільки підвищує рівень вільних жирних кислот (ВЖК), що циркулюють у крові. Збільшення ВЖК, що виникає через декілька годин, є джерелом енергії для тканин під час гіпоглікемії, голодування чи стресу. Гормон росту прямо не стимулює В-клітини підшлункової залози, однак, посилює здатність цієї залози реагувати на інсуліногенні подразники, такі як аргінін чи глюкоза. Це додаткове свідчення того, як названий гормон сприяє росту, оскільки інсулін має анаболічний ефект щодо білків.

При вродженому недорозвитку гіпофіза розвивається гіпофізарна карликовість, для лікування якої використовують ГР. У людей із мутацією, що призводить до карликовості Ларона, спостерігається високий рівень ГР у плазмі при низькому вмісті ІФР-1. У таких хворих лікування гормоном росту не стимулює ріст. Карликовість також може бути одним із проявів гіпотиреозу (кретинізму) внаслідок недостатньої секреції передньою частиною гіпофіза тиреотропного гормону. На відміну від цієї патології, гіпофізарні карлики не відстають у розумовому розвитку і не мають ознак деформації скелета. Надмірна продукція ГР у період до статевого дозрівання і до завершення окостеніння зумовлює гігантизм – ріст 210–240 см і більше, непропорційно довгі кінцівки. У дорослих при гіперфункції гіпофіза розвивається акромегалія: непропорційно інтенсивний ріст окремих частин тіла (пальців рук і ніг, носа, нижньої щелепи, язика, внутрішніх органів). Причиною акромегалії звичайно є пухлина аденогіпофіза.

**Пролактин.** За хімічною будовою – простий білок, подібний до соматотропіну. Основна функція пролактину – стимуляція утворення молока в жінок, зокрема активація синтезу білків молока (казеїну,  $\alpha$ -лактальбуміну), стимуляція поглинання глюкози тканиною молочної залози і синтезу лактози, жирів. Пролактин стимулює утворення і

секрецію молока, а окситоцин – виділення молока при годуванні грудьми. Під час вагітності статеві гормони естрогени і прогестерон перешкоджають початку лактації, блокуючи дію пролактину на молочні залози. Після відторгнення плаценти при пологах і зниження рівня прогестерону зникає гальмування секреції та дії пролактину. У плаценті виробляється подібний гормон – плацентарний лактоген людини, або соматомаотропін, який стимулює надходження глюкози в організм плода від периферичних тканин матері.

**Кортикотропін (адренкортикотропний гормон, АКТГ).** У базофільних клітинах аденогіпофіза синтезується високомолекулярний білок, глікопротеїн, який є попередником цілого ряду активних пептидів. Білок-посередник назвали проопіомеланокортином. Він містить приблизно 400 амінокислотних залишків. При обмеженому протеолізі проопіомеланокортину утворюється АКТГ (39 амінокислот) і  $\beta$ -ліпотропін (91 амінокислота). Останній був відомий давно і вважався жиромобілізуєчим гормоном. Зараз встановлено, що  $\beta$ -ліпотропін розпадається в гіпофізі з утворенням опіатних (морфіноподібних) пептидів – ендорфінів і енкефалінів, що проявляють знеболювальну дію. Вони наявні не тільки у гіпофізі, а і в мозку. Ще одним продуктом розпаду ліпотропіну є меланоцитстимулювальний гормон ( $\beta$ -МСГ). Кортиколіберин гіпоталамуса індукує транскрипцію гена проопіомеланокортину в клітинах аденогіпофіза і секрецію кортиктропіну у кров.

Спостерігаються добові коливання секреції, а при стресі – різке її підвищення. Під контролем АКТГ знаходиться пучкова зона кори надниркових залоз, клітини якої продукують кортизол. Швидкість секреції гіпофізом АКТГ регулюється за принципом зворотного зв'язку рівнем кортизолу в організмі. Кортикостероїди знижують секрецію кортиктропіну двома способами: 1) пригнічують секрецію кортиколіберину в гіпоталамусі; 2) діють безпосередньо на гіпофіз, де інгібують транскрипцію гена проопіомеланокортину.

Гальмування секреції АКТГ кортизолом може перекриватись іншою регуляторною системою, більш потужною, що діє при стресі. За цих умов секреція АКТГ стимулюється, незважаючи на те, що рівень кортизолу в крові високий. Механізми ще мало вивчені. Принципово важливим моментом є те, що всі нервові шляхи, які передають сигнали про біль, емоції, кровотечу, гіпоглікемію, холод, інтоксикацію хімічними речовинами і йдуть від різних ділянок головного мозку, замикаються на нейронах гіпоталамуса, які секретують кортиколіберин,



і запускають стереотипну реакцію: кортиколіберин → кортикотропін → кортизол → зміна фізіологічних і біохімічних процесів тканин-мішеней.

Рецептори АКТГ розміщені на плазматичній мембрані клітини пучкової зони кори надниркових залоз. Його дія опосередковується через цАМФ і протеїнкінази. Останні активують ряд ферментів, які беруть участь у синтезі глюкокортикостероїдів. При тривалій дії КТГ на клітини надниркових залоз спостерігаються їх гіпертрофія і гіперплазія. На рівні цілого організму АКТГ викликає ті реакції, які характерні для дії кортикостероїдів. Однак, АКТГ і безпосередньо впливає на тканини, зокрема проявляє меланоцитстимулювальну активність, ліполітичну дію в жировій тканині.

При недостатньому утворенні АКТГ спостерігається вторинна гіпофункція кори надниркових залоз. При пухлинах гіпофіза можлива гіперпродукція АКТГ. Цікаво, що АКТГ може синтезуватись і в пухлинних клітинах при деяких формах раку легень, аденокарциномі товстої кишки. У всіх цих випадках розвивається гіперактивність клітин кори надниркових залоз (хвороба Іценко-Кушинга).

***Меланоцитстимулювальний гормон (МСГ).*** При гідролізі проопіомеланокортину утворюється також і меланоцитстимулювальний гормон. У деяких видів ссавців МСГ утворюється в клітинах проміжної частини гіпофіза. У постнатальному періоді в людини проміжна частина гіпофіза практично відсутня і МСГ у крові не визначається. На одній із стадій розвитку плід людини має виразну проміжну частину гіпофіза, в якій міститься велика кількість МСГ. МСГ викликає стимуляцію синтезу меланіну в спеціалізованих клітинах (меланоцитах) і розсіювання меланіну по всій клітині, що призводить до потемніння шкіри. Меланоцитстимулювальну дію проявляє також АКТГ, який має однакову амінокислотну послідовність із 13 амінокислотних залишків із МСГ. Незважаючи на те, що АКТГ приблизно в 30 разів менш активний, ніж МСГ, як фактор, що викликає потемніння шкіри, при підвищеній кількості КТГ в організмі часто спостерігається гіперпігментація у людей. Це має місце при первинній гіпофункції кори надниркових залоз, пухлинах гіпофіза й інших органів, які продукують АКТГ.

***Контроль за пігментацією шкіри.*** Риби, рептилії та амфібії змінюють колір шкіри для терморегулювання, маскування та підтримання реакцій поведінки. Вони це роблять завдяки руху чорних чи коричневих гранул до чи з периферії пігментних клітин, які називають меланофорами. Гранули утворені з меланіну, що синтезується з ДОФА і ДОФА-хінону. Рух гранул контролюють різні гормони і нейротрансмітери, у тому числі  $\alpha$ - і  $\beta$ -МТГ (меланотропний гормон),

меланіноконцентрувальний гормон, мелатонін і катехоламіни.

У ссавців немає меланофорів із пігментними гранулами, які поширюються й агрегують, однак є меланоцити, що мають меланосоми і синтезують меланіни. Меланоцити переносять далі меланосоми до клітин шкіри (кератиноцитів) та волосяних фолікулів. Це причина пігментації волосся і шкіри. Меланоцити мають рецептори до меланотропіну 1, одного із декількох типів рецепторів меланотропіну, які клоновано. Лікування з використанням МТГ посилює синтезування меланіну і зумовлює ледь видиме потемніння шкіри людей протягом 24 год. Відомо,  $\alpha$ - і  $\beta$ -МТГ не циркулюють у дорослих людей, і їхня функція невідома. АКТГ зв'язується із рецепторами до меланотропіну 1.

Порушення пігментації у людини. Зміни пігментації у разі деяких ендокринних захворювань спричинені змінами у циркулюванні АКТГ. Наприклад, ненормальна блідість є ознакою гіпопітуїтаризму. Гіперпігментація виникає у пацієнтів із недостатністю кори надниркових залоз внаслідок захворювання надниркових залоз. Наявність гіперпігментації у поєднанні з недостатністю кори надниркових залоз свідчить про те, що недостатність є вторинною стосовно до хвороби гіпофіза чи гіпоталамуса, оскільки в разі цих станів АКТГ у плазмі не є підвищеним.

Альбіноси мають вроджену неспроможність синтезувати меланін. Альбінізм виникає у людей та багатьох інших видів ссавців. Він може бути спричинений різними генетичними дефектами на шляху синтезу меланіну. У випадку неповного альбінізму виникають плями на шкірі, що пов'язано зі зменшенням меланіну внаслідок вроджених дефектів у міграції попередників пігментної клітини із нервового валика під час ембріонального розвитку. Не тільки стан, а й точний характер втрати пігментації передається з покоління в покоління. Вітиліго – захворювання, спричинене подібною втратою меланіну, – виникає після народження і прогресує упродовж життя.

**Вазопресин (антидіуретичний гормон, АДГ) і окситоцин.** Ці два гормони синтезуються у тілах нейронів гіпоталамуса, по аксонах переміщаються до задньої частини гіпофіза та через нервові закінчення виділяються у кров. За хімічною природою – пептиди, утворюються із більших білків-попередників. Пропресофізин дає вазопресин і білок нейрофізин 2, прооксифізин переходить в окситоцин і нейрофізин 1. Біологічна роль нейрофізинів полягає в нековалентному зв'язуванні вазопресину й окситоцину та транспорті їх із гіпоталамуса. У нейрогіпофізі комплекси розпадаються і вільні гормони секретуються у кров.

Обидва гормони є нонапептидами такої будови. Відрізняються вони тільки двома амінокислотними залишками (в 3 і 8 положеннях).

Дія вазопресину характеризується такими ефектами:

1. *Антидіуретична дія.* У клітинах ниркових каналців взаємодія АДГ з  $V_2$ -рецепторами викликає підвищення рівня цАМФ,

фосфорилювання поки що невідомих білків, що зумовлює збільшення проникності мембрани для води, і реабсорбцію води, вільної від іонів, за градієнтом концентрації із гіпотонічної первинної сечі через клітини в позаклітинну рідину. В результаті осмотичний тиск плазми крові та тканинної рідини зменшується і секреція гормону припиняється.

2. *Підтримка артеріального тиску.* Взаємодія АДГ з  $V_1$ -рецепторами гладком'язових клітин в судинах викликає збільшення концентрації іонів кальцію в клітинах і скорочення м'язів, звуження судин, підвищення кров'яного тиску. Пресорний ефект вазопресину спостерігається при дії значної кількості гормону.

3. *Участь у механізмах пам'яті.* АДГ позитивно діє на закріплення пам'яті й мобілізацію інформації, що зберігається. Клітинні механізми впливу АДГ на ЦНС вивчені недостатньо.

Секреція АДГ регулюється змінами осмотичного тиску і об'єму циркулюючої крові, а також різними нейрогенними стимулами. Специфічні осморорецептори мозку реагують на підвищення осмотичного тиску плазми крові і тканинної рідини сигналами про виділення вазопресину в кров і навпаки. При крововтратах, зниженні об'єму крові барорецептори клітин кровоносних судин передають сигнали в ЦНС і стимулюють секрецію АДГ, а також альдостерону. Вивільнення АДГ гальмується адреналіном. При недостатності АДГ виникає нецукровий діабет, при якому за добу із організму виводиться 10-20л дуже гіпотонічної сечі. Лікується природним гормоном чи синтетичними аналогами. Відомі препарати з чистою антидіуретичною дією без пресорної активності. Нефрогенний нецукровий діабет зумовлюється втратою здатності рецепторів клітин дистальних відділів нефрону реагувати на АДГ.

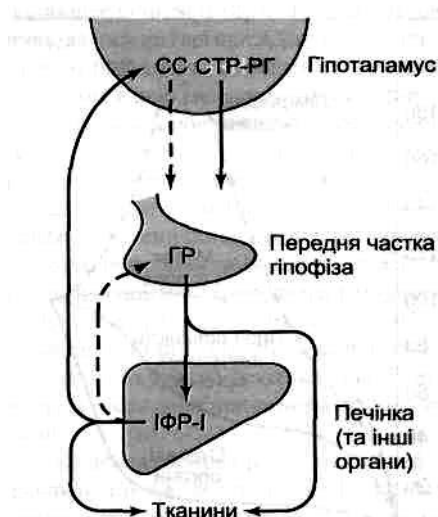
Окситоцин проявляє 2 біологічні ефекти: скорочення мускулатури матки і виділення молока. Концентрація рецепторів до окситоцину в гладкій мускулатурі матки зростає під час вагітності і досягає максимуму на ранній стадії родового акту. Естрогени сенсibiliзують міометрій до дії окситоцину, а прогестерон знижує. Окситоцин бере участь у початку родів як безпосередньо, викликаючи скорочення м'язів матки, так і опосередковано, стимулюючи утворення простагландинів, які є сильним активаторами скорочення гладких м'язів. Окситоцин використовується у клініці для стимуляції родів. Виділення молока окситоцином стимулюється внаслідок скорочення м'язових волокон, розміщених навколо альвеол молочних залоз.

### **Гіпоталамічний контроль за виділенням гормону росту.**

Виділення гормону росту контрольоване гіпоталамусом. Гіпоталамус виділяє соматотропін-релізінг гормон (СТР-РГ) та соматостатин (СС), який інгібує гормон росту у порталну гіпофізарну кров. Тому ураження гіпоталамуса чи перерізання гіпофізарної ніжки пригнічує виділення гормону росту. Велика кількість гормону росту міститься у гіпофізах як дорослих, так і дітей. Рівень виділення гормону росту спонтанно коливається, а також зростає чи спадає у відповідь на дію специфічних стимулів. Виділення СТР-РГ є епізодичним і підвищується у більшості випадків після викидів гормону росту.

Механізм виділення гормону росту регульований зворотним зв'язком, як і секреція інших гормонів передньої частки гіпофіза. Гормон росту підвищує кількість ІФР-І, що циркулюють у крові, а ІФР-І, відповідно, пригнічує виділення гормону росту гіпофізом та стимулює виділення соматостатину (рис. 26).

**Фактори, які впливають на виділення гормону росту.** Базальна концентрація гормону росту в плазмі крові в нормі у дорослих коливається від 0 до 3 нг/мл. У дітей вона несуттєво вища. Проте показники секреції не можна оцінювати за одним значенням, оскільки, протягом дня відбуваються нерегулярні її стрибки. Виділення гормону росту зменшується у старшому віці, тому особливий інтерес становить його введення для протипаги процесів старіння.



*Рис. 26. Роль зворотного зв'язку у регулюванні виділення гормону росту. Штрихові стрілки показують інгібіторний, а суцільні – стимулювальний вплив. Відомо, що ІФР-І стимулює виділення соматостатину з гіпоталамуса, безпосередньо впливає на гіпофіз, пригнічує виділення гормону росту (ГР)*

Гормон, як відомо, збільшує „пісню” масу тіла і зменшує жирові відкладення, однак не зумовлює статистично вірогідного підвищення м'язової сили чи розумового розвитку.

Фактори, які посилюють виділення гормону росту, зводять до наступних: – гіпоглікемія і голодування, за яких простежується справжнє чи загрозове

зменшення кількості субстратів для вироблення енергії у клітинах; – збільшення кількості певних амінокислот у плазмі; – стресові фактори. Підтверджено, що відповідь на глюкагон можна використати як тест механізму виділення гормону росту у пацієнтів з ендокринними захворюваннями. Хоча зміни кількості гормону росту у відповідь на дію інших чинників порівняно однакові, та вони все ж можуть відрізнятися у різних осіб. Максимальний рівень секреції гормону росту виникає із помітною регулярністю під час сну, проте, значення взаємовідношень між гормоном росту і сном досі не вивчено. Виділення гормону росту збільшене в осіб, що повільно засинають, і пригнічене під час нормального швидкого сну. Введення глюкози знижує рівень гормону росту в плазмі та пригнічує відповідь на фізичне навантаження. Статеві гормони, зокрема естрогени, посилюють відповідь гормону росту на провокаційні фактори, такі як аргінін та інсулін. Виділення гормону росту пригнічує дія кортизолу, вільних жирних кислот і медроксипрогестерону.

*Фізіологія росту.* Ріст – це комплексний феномен, який залежить від впливу не тільки гормону росту і соматомединів, а й тиреоїдних гормонів, андрогенів, естрогенів, глюкокортикоїдів та інсуліну. Крім того, ріст, звичайно, залежить від генетичних факторів та відповідного харчування. У нормі він передбачає послідовність змін під час дозрівання; зумовлює наростання білкової маси та збільшення лінійних розмірів, маси, що можна трактувати як наслідок утворення жирової клітковини чи затримки солі й води.

Їжа – це найважливіший зовнішній фактор, який впливає на ріст. Харчування повинне бути збалансованим не тільки за вмістом білка, а й потрібних вітамінів, мінералів та кількістю калорій, оскільки білок, який споживають, не витрачається для отримання енергії. Важливе значення має також вік, коли виникає дефіцит харчування. Наприклад, у пубертатному періоді триває інтенсивний ріст у висоту, навіть якщо надходження калорій зменшене. Травми і хвороби затримують ріст, оскільки підвищують активність катаболізму білків.

*Періоди росту.* Процес росту відрізняється у різних видів. Наприклад, щурі ростуть упродовж усього життя, хоча темпи росту сповільнюються. У людини виділяють *два періоди швидкого росту* (рис. 27): *перший* у ранньому дитячому віці та *другий* у період досягнення статевої зрілості, саме перед припиненням росту. Перший період є продовженням внутрішньоутробного росту, а другий припадає на час статевого дозрівання і зумовлений дією гормону росту, андрогенів та естрогенів, а наступне припинення росту пов'язане переважно із закриттям епіфізів під впливом естрогенів. Оскільки, дівчата дозрівають швидше, ніж хлопці, то максимальний ріст виявляється раніше у них. Звичайно, в осіб обох статей швидкість росту окремих тканин різна (рис. 28).

Цікаво зазначити, що у ранньому дитячому віці ріст не є безперервним процесом, швидше епізодичним чи стрибкоподібним. У дітей збільшення висоти на 0,5–2,5 см за декілька днів розділене періодами у 2–63 дні, коли збільшення росту не відбувається. Причина цього невідома.

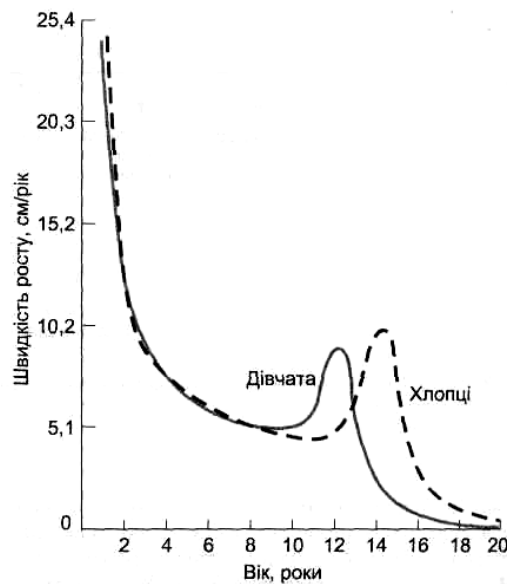


Рис. 27. Швидкість росту у хлопців і дівчат від народження до 20 років

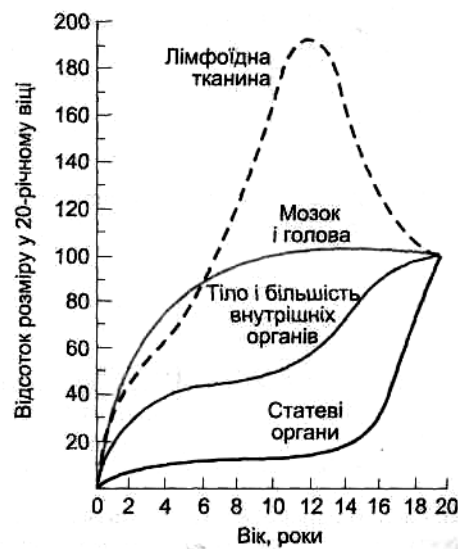


Рис. 28. Ріст окремих тканин у різному віці у відсотках до значення у 20-річному віці (криві побудовані з урахуванням даних про хлопців і дівчат).

**Гормональний вплив.** Вплив гормонів на ріст після народження відображає рис. 29. У лабораторних тварин та людини внутрішньоутробний ріст не залежить від ембріонального гормону росту. Щурі після гіпофізектомії в разі народження ростуть протягом 30 днів, а далі ріст припиняється. Цікаво, що мозок у цих щурів продовжує рости після припинення росту черепа, внаслідок чого настає стиснення мозку, що може призвести до смерті.

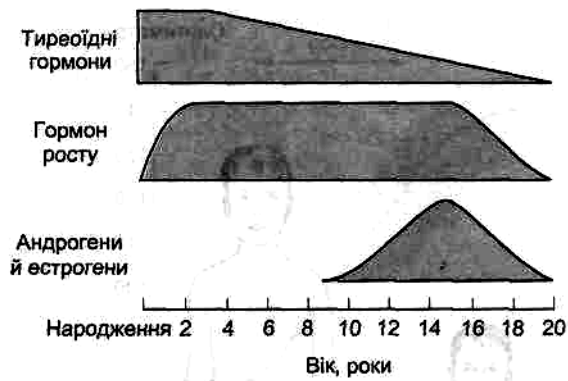


Рис. 29. Відносне значення гормонів у рості людини в різному віці

У новонароджених рівень гормону росту у плазмі підвищений. Згодом його середня базова концентрація зменшується, однак стрибки виділення більші, особливо у період статевого дозрівання, так що рівень концентрації в плазмі протягом 24 год підвищений. У нормі в дорослих цей рівень становить 2-4 нг/мл, у дітей – 5-8 мг/мл. Гормон росту є одним із факторів, які стимулюють виділення ІФР-I, тому рівень ІФР-I у плазмі підвищений у дитинстві, досягаючи максимуму в 13-17 років. Водночас, концентрація ІФР-II незмінна протягом усього постнатального росту.

Стрибок росту, який простежується у період статевого дозрівання (див. рис. 27), частково зумовлений анаболітичною дією андрогенів щодо білків (виділення наднирковими залозами андрогенів у цей час збільшується в обох статей), а також взаємодією між статевими стероїдами, гормоном росту та ІФР-I. Лікування естрогенами та андрогенами підвищує відповідь гормону росту на дію таких стимуляторів, як інсулін і аргінін. Статеві стероїди підвищують також рівень ІФР-I у плазмі, однак, не спроможні зумовити це підвищення в осіб із недостатністю гормону росту. Проте, статеві гормони призводять до збільшення амплітуди піків у виділенні гормону росту, що підвищує виділення ІФР-I, який, відповідно, спричинює ріст.

Хоча естрогени та андрогени первинно стимулюють ріст, проте естрогени його остаточно припиняють, зумовлюючи закриття епіфізів трубчастих кісток. З огляду на це особи із передчасним статевим дозріванням схильні до затримки розвитку. З іншого боку, чоловіки, кастровані до настання статевого розвитку, мають схильність до високого зросту, оскільки епіфізи відкриті та ріст відбувається після досягнення нормального віку статевого дозрівання.

У разі введення гормону росту після гіпофізектомії тварини росли не так швидко, як ті, яким давали гормон росту в поєднанні з тиреоїдними гормонами. Самі тиреоїдні гормони не впливали на ріст у цій ситуації, проте їхня дія сприяла впливу гормону росту, можливо шляхом потенціювання дії соматомединів. Тиреоїдні гормони також потрібні для повністю нормального стану секреції гормону росту: базальні рівні гормону росту нормальні у разі гіпотиреозу, однак реакція на гіпоглікемію у дітей з гіпотиреозом часто знижена. Крім того, тиреоїдні гормони впливають на окостеніння хряща, ріст зубів, форму обличчя, пропорції тіла. Тому, у випадку кретинізму простежується затримка розвитку, виникають ознаки інфантилізму. Тварини з діабетом не здатні рости, однак

інсулін спричинює ріст у тварин після гіпофізектомії. Значний ріст простежується, коли разом з інсуліном надходить велика кількість вуглеводів і білків.

Після хвороби чи голодування у дітей простежується період „наздоганяння росту” (рис. 30), під час якого швидкість росту більша, ніж у нормі. Ріст триває доти, доки не досягне значення, що відповідає нормальній кривій росту. Механізми, що зумовлюють і контролюють процес „наздоганяння росту”, невідомі.

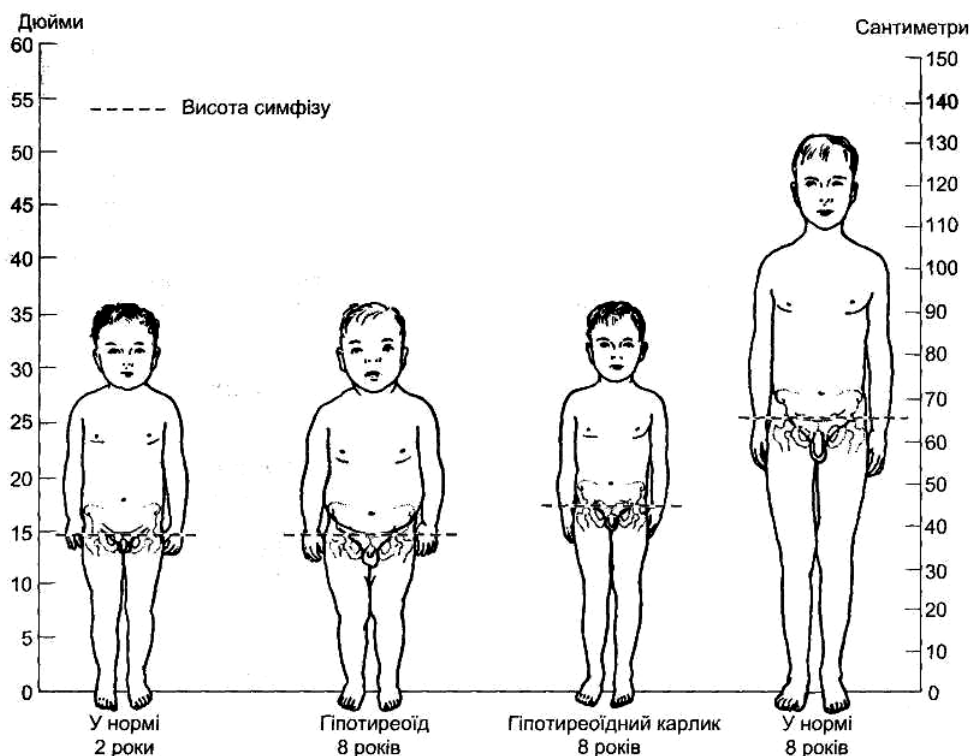


Рис. 30. Нормальний і патологічний ріст.

*Гіпотиреоїдні карлики (кретини) зберігають інфантильну будову тіла, тоді як карлики конститутивного та, менше, гіпогітутарного типів мають будову тіла, відповідну до хронологічного віку*

**Нанізм.** Низькорослість може бути спричинена недостатністю соматотропін-релізінг гормону (СТГ-РГ), гормону росту, зниженою секрецією ІФР-І чи іншими причинами. Недостатність гормону росту часто зумовлена недостатністю СТГ-РГ, у цьому випадку виділення гормону росту у відповідь на дію СТГ-РГ є нормальним. Проте, у деяких пацієнтів з недостатністю гормону росту порушується діяльність клітин, які секретують цей гормон.

В іншій групі дітей з нанізмом концентрація гормону росту в плазмі нормальна чи підвищена, однак, їхні рецептори гормону росту не діють унаслідок мутацій гена, що призводить до втрати функції. Стан, який виникає у цьому разі, відомий як нечутливість до гормону росту, чи нанізм Ларона.

Найпоширенішою формою нанізму у людини є ахондроплазія, її ознака – вкорочені кінцівки за нормального тулуба. Це аутосомно-домінантне захворювання зумовлене мутацією гена.



**Гіпо- і гіперфункція гіпофізу.** порушення функції гіпофіза, у зв'язку з різноманітною дією його гормонів є причиною різних патологічних станів. Так, при надмірному виділенні в дитячому віці гормону росту спостерігається посилений ріст (гігантизм), а у дорослих акромегалія. Для гігантизму характерне більш менш пропорційне збільшення всіх частин тіла і, в першу чергу, збільшення кінцівок в довжину. У хворих на акромегалію спостерігається диспропорція в розвитку скелета, м'яких тканин і внутрішніх органів. Зниження вироблення соматотропного гормону в дитячому віці приводить до карликовості. Проте правильні пропорції тіла і психічний розвиток у карликів збережені. Гіпопродукція андренокортикотропного гормону викликає розвиток вторинного гіпокортицизму. Гіпопродукція тиреотропного гормону викликає гіпотиреоз, а гіперпродукція – посилення функції щитоподібної залози. Гіпопродукція лютеїнізуючого гормону призводить до розвитку гіпогонадізму, а гіперпродукція – до гіпергонадізму. Недостатнє виділення антидіуретичного гормону є причиною нецукрового діабету (нецукрового сечовиснаження). Порушення функції гормонів тропів у гіпофізі спричиняє зміну гормоноутворення в інших залозах внутрішньої секреції, а при повному припиненні аденогіпофізом секреції (пухлина, травма) розвивається захворювання «гіпофізарна кахексія» (синдром Сіммондса), що проявляється різким виснаженням і атрофією скелетної мускулатури.

**Кровообіг і венозний відтік.** Особливістю кровообігу передньої частки гіпофіза є наявність ворітної (портальної) системи. Задня частка кровопостається від внутрішньої сонної артерії за рахунок нижніх гіпофізарних артерій. Обидві частки мають роздільне кровообігання, проте між їх судинами є анастомози. Венозна кров відтікає у велику вену мозку і печеристий синус.

**Лімфовідтік.** Лімфатичні судини впадають в субарахноїдальний простір.

**Іннервація.** Іннервація гіпофіза здійснюється за рахунок постгангліонарних симпатичних волокон, що відходять від верхнього шийного вузла симпатичного стовбура. Нервові волокна йдуть по ходу сонних артерій через внутрішнє сонне сплетення, а потім разом з гіпофізарними артеріями занурюються в паренхіму гіпофіза. Симпатичні волокна проводять імпульси, що впливають на секреторну діяльність залозистих клітин аденогіпофіза і на тонус його кровоносних судин. Крім цього, в задній частині гіпофіза наявні численні закінчення

відростків нейросекреторних клітин, що залягають в ядрах гіпоталамуса.

**Вікові особливості гіпофіза.** Гіпофіз починає функціонувати з 9–10-го тижня внутріутробного періоду. Гіпофіз має ектодермальне походження. Передня і середня (проміжна) частки формуються з епітелію ротової порожнини, нейрогіпофіз (задня частка) – з проміжного мозку. У дітей передня і середня частки розділені щілиною, з часом вона заростає і обидві частки тісно прилягають один до одного.

У новонароджених хлопчиків маса гіпофіза становить 0,125г, у дівчаток – 0,250г, яка у перші роки життя починає збільшуватись, особливо, у 4–5-річному віці. До 11 років ріст гіпофіза сповільнюється, а з 11 років знову прискорюється. До періоду статевого дозрівання маса гіпофіза в середньому становить 0,2–0,35г, до 18–20 років – 0,5–0,65г. Діаметр гіпофіза до повноліття досягає 10–15мм.

У новонароджених досить важливе значення мають тиреотропний, адренкортикотропний та соматотропний гормони, що продукуються клітинами аденогіпофізу. Рівень гормону росту найвищий у новонароджених, згодом його вміст в крові суттєво знижується, досягаючи норми дорослої людини до 3–5 років.

*Соматотропний гормон (СТГ)* визначає ростові процеси в організмі. Діти з недостатнім виділенням гормону росту розвиваються в карликів “нормальної” статури. Затримка росту виявляється після 2 років, але інтелектуальний розвиток при цьому не порушується. Гормон визначається в гіпофізі 9-тижневого плоду. Надалі кількість СТГ в гіпофізі підвищується і до кінця внутріутробного періоду збільшується в 12000 разів. У крові СТГ з'являється на 12-му тижні внутріутробного розвитку, а у 5–8-місячного плоду його приблизно в 100 разів більше, ніж у дорослих. Концентрація СТГ у крові дітей продовжує залишатися високою, хоча протягом першого тижня після народження знижується більш ніж на 50%. До 3–5 років життя рівень СТГ такий же, як у дорослих. У новонароджених СТГ бере участь в імунологічному захисті організму, впливаючи на лімфоцити.

СТГ забезпечує нормальний фізичний розвиток дитини. У фізіологічних умовах секреція гормону носить епізодичний характер. У дітей СТГ секретується 3–4 рази протягом дня. Загальна його кількість, що виділяється під час глибокого нічного сну, значно більше, ніж у дорослих. У зв'язку з цим є очевидною необхідність повноцінного сну для нормального розвитку дітей. З віком секреція СТГ зменшується.

Швидкість росту в пренатальному періоді у декілька разів більша,

ніж в постнатальному, проте вплив на ці процеси ендокринних залоз не має вирішального значення. Вважають, що ріст плоду знаходиться, в основному, під впливом плацентарних гормонів, факторів материнського організму і залежить від генетичної програми розвитку. Ймовірно, припинення росту настає тому, що змінюється загальна гормональна ситуація у зв'язку з досягненням статевої зрілості: естроген знижує активність СТГ.

*Тиреотропний гормон (ТТГ)* регулює активність щитоподібної залози відповідно до потреб організму. Клітини, що продукують ТТГ, з'являються у 8-тижневих ембріонів. Протягом всього внутріутробного періоду абсолютний вміст ТТГ в гіпофізі росте і у 4-місячного плоду в 3–5 разів більший, ніж у дорослих. Цей рівень зберігається до народження. На щитоподібну залозу плоду ТТГ починає впливати з другої третини вагітності, проте залежність функції щитоподібної залози від ТТГ у плоду виражена менше, ніж у дорослих.

У перший рік життя дитини концентрація ТТГ в гіпофізі зростає. Значне збільшення синтезу і секреції спостерігається двічі: відразу після народження і в період, що передує статевому дозріванню (препубертатний). Перше збільшення секреції ТТГ пов'язують з адаптацією новонароджених до умов існування, друге відповідає гормональній перебудові, що включає посилення функції статевих залоз. Максимум секреції гормону досягається у віці від 21 до 30 років, у 51–85 років її величина зменшується удвічі.

*Адренокортикотропний гормон (АКТГ)* у внутріутробному періоді починає секретуватись з 9-го тижня, а на 7-у місяці його вміст в гіпофізі досягає високого рівня. У цей період наднирники плоду реагують на АКТГ – в них збільшується швидкість утворення гідрокортизону та тестостерону. У другій половині внутріутробного розвитку починають діяти не тільки прямі, але і зворотні зв'язки між гіпофізом і наднирниками плоду. У новонароджених функціонують всі ланки системи гіпоталамус–гіпофіз–кора наднирників. З перших годин після народження діти вже реагують на стресові подразники (пов'язані, наприклад, із затяжними пологамі, оперативними втручаннями й ін.) підвищенням змісту кортикостерону в сечі. Проте, ці реакції виражені слабше, ніж у дорослих, у зв'язку з низькою чутливістю гіпоталамічних структур до змін у внутрішньому і зовнішньому середовищі організму. Посилюється вплив ядер гіпоталамуса на функцію аденогіпофізу, що в умовах стресу супроводжується збільшенням секреції АКТГ. У старості чутливість ядер гіпоталамуса знову спадає, з чим пов'язана менша

вираженість у літньому віці адаптаційного синдрому.

Маса гіпофіза дорослої людини 50–60 мг, причому у жінок його маса більша, ніж у чоловіків. У період старіння організму маса гіпофіза зменшується в чоловіків і не змінюється в жінок. У старечому віці може спостерігатися васкуляризація гіпофізу. Вікові зміни морфології гіпофізу полягають у тому, що кількість еозинофільних гранулоцитів зменшується зі збільшенням кількості базофільних гранулоцитів, функціональні елементи замінюються на сполучну тканину, спостерігається зменшення його кровопостачання. Але в багатьох людей не відбувається атрофічних змін гіпофіза і він зберігає свій активний стан.

Однією з головних ознак організму є припинення репродуктивної діяльності. Ця діяльність залежить від гонадотропної функції гіпофіза. У жінок вікові зміни гонадотропної функції настають раніше, ніж у чоловіків, що зумовлює більш пізнє зменшення статевої функції в чоловіків. У жінок віком від 40 до 45 років екскреція гонадотропінів втрачає характер циклічності, у віці 50–59 років збільшується секреція гонадотропінів, після 60 років вона знижується.

## ЩИТОПОДІБНА ЗАЛОЗА

**Походження.** В процесі ембріогенезу щитоподібна залоза розвивається з вентральної стінки глоткового відділу передньої кишки. До кінця 4-го тижня між першою і другою глотковою кишенею з'являється зачаток у вигляді потовщення епітелію (щитоподібний дивертикул), який незабаром поділяється на 2 частки. З них в подальшому утворюється права і ліва частки щитоподібної залози, а нижня частина зачатка, розташована між часточками, перетворюється на перешийок. На 6-му тижні епітеліальний тяж відшнуровується від глотки і переміщається в каудальному напрямку, а його дистальна частина зберігається між бічними потовщеннями (зачатки часток), які швидко ростуть, у вигляді перешийка і сполучає частки залози, що формується. На 7-му тижні в щитоподібній залозі починають формуватись фолікули, до 11-го тижня вони вже здатні накопичувати йод, а в кінці 3-го місяця починається секреція тироксину в кров. До цього моменту в крові є білок, що зв'язує йод. У плода щитоподібна залоза чутлива до стимулюючої дії ТТГ, а тиреоїдні гормони впливають на тиреотропну активність гіпофізу.

Гормони щитоподібної залози виконують важливу роль в розвитку

плода, з ними пов'язані процеси росту і диференціювання тканин, особливо центральної нервової системи та нейроендокринних регуляторних систем (гіпоталамус – гіпофіз – гонади, гіпоталамус – гіпофіз – наднирники). При надлишку або нестачі тиреоїдних гормонів в пренатальному онтогенезі порушуються розвиток ЦНС і процес окостеніння. Недостатня функція щитоподібної залози плоду може бути частково компенсована гормонами материнського організму, проте після народження дитини дефіцит гормонів стає небезпечним для її росту та розвитку і призводить до кретинізму. До моменту народження щитоподібна залоза є функціонально активною.

**Топографія.** Щитоподібна залоза знаходиться в передній ділянці шиї (рис. 31).

Перешийок розташовується на рівні 2, 3 і 4 трахеайних напівкілець, а бічні частки покривають пластинки щитоподібного хряща. Нижній край бічних часток досягає 5-6 трахеайних напівкілець, верхній край – середини щитоподібного хряща. Внутрішня поверхня залози прилягає до гортані, трахеї, а ззаду доходить до стравоходу. Зовні до залози прилягає судинно-нервовий пучок шиї. Спереду залоза покрита вісцеральними листками внутрішньошийної фасції, грудино-під'язиковим, грудино-щитоподібним і лопатко-під'язиковим м'язами; поверхневим і глибоким листками власної фасції шиї, поверхневою фасцією шиї.

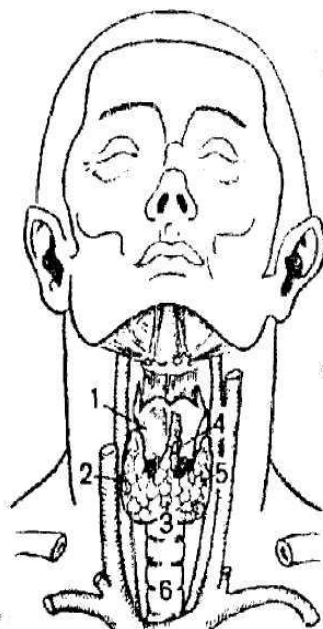


Рис. 31. Топографія щитоподібної залози

**Анатомічна будова.** Щитоподібна залоза – одна з найкрупніших залоз внутрішньої секреції – складається з правої та лівої часток,

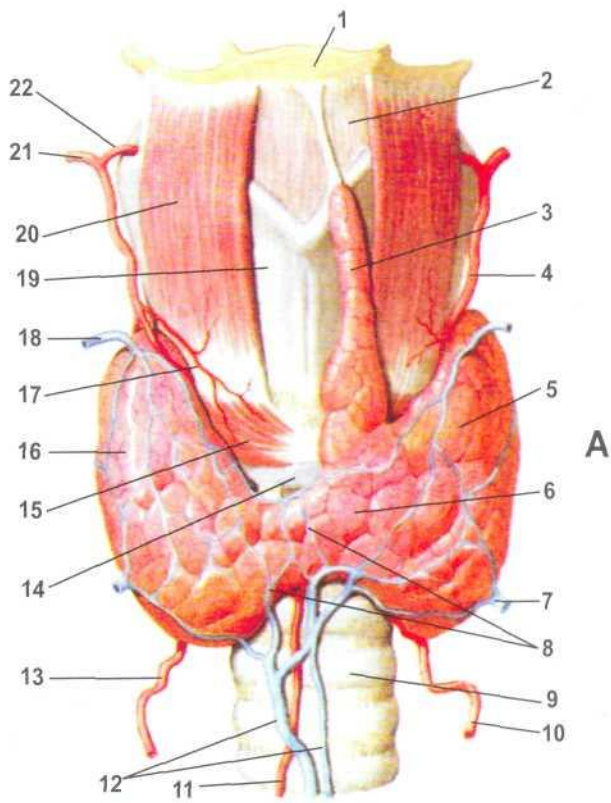
перешийка і пірамідальної частки (рис. 32). Форма та розміри залози мінливі і залежать від кровонаповнення та функціонального стану. Переважно вона має вигляд підкови, букви „Н” або сидячого метелика з розпрямленими крилами. Щитоподібна залоза – темно-червоного кольору, м’якої консистенції. Середні розміри у дорослої людини наступні: поздовжній розмір кожної частки 25–50мм, поперечний розмір залози 50–60мм, висота перешийка 5–15мм, маса становить 0,05% загальної маси тіла, тобто, в середньому 25–30г (у новонародженого 1–2г); з віком маса щитоподібної залози, як і маса інших залоз внутрішньої секреції, зменшується.

Бічні частки овальної форми, з розширеною основою і загостреною верхівкою. Розрізняють зовнішню або передньо-латеральну поверхню і внутрішню або задньо-медіальну поверхню кожної частки. Останні з’єднанні спереду перешийком, від якого, у третині випадків, відходить вгору довгий вузький відросток – пірамідна частка.

Щитоподібна залоза вкрита двома капсулами: зовнішньою (власна фасціальна піхва), що складається із сполучної тканини і походить з вісцерального листка внутрішньої фасції, та внутрішньою (власна оболонка

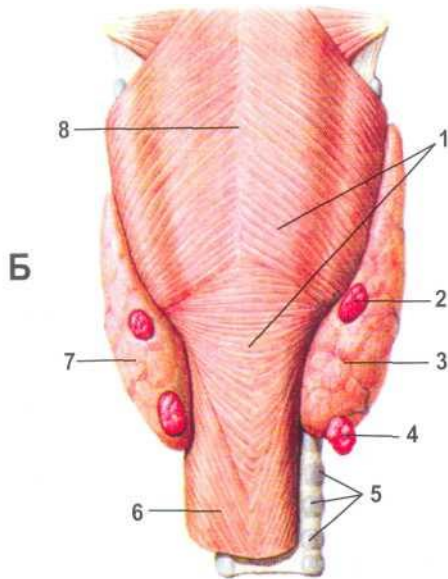
залози або власне фасція фіброзної капсули). Зовнішня і внутрішня капсули слабо з’єднані між собою за рахунок пухкої тканини, що містить судини і нерви. Фіксація залози здійснюється за рахунок зв’язок, що йдуть від зовнішньої капсули до перстнеподібного хряща і трахеї, завдяки чому у момент ковтання відбувається зсув залози разом з гортанню і трахеєю.

**Гістологічна будова.** Тонка фіброзно-еластична внутрішня капсула віддає всередину залози перегородки – трабекули, в товщі яких проходять нерви, кровоносні і лімфатичні судини (рис. 33). Ці перегородки багато разів діляться і утворюють строму залози, що складається з колагенових і еластичних волокон. Паренхіма залози побудована з фолікулів (замкнених міхурців), заповнених продуктами секреції – колоїдом. Колоїд – густа маса, що має високу гормональну активність і містить 95% йоду, що знаходиться в залозі. Колоїд продукується епітеліальними клітинами, які утворюють стінку фолікула. Складається колоїд з тиреоглобуліну (глікопротеїн, який містить йод), а також ферментів, жирів, ліпоїдів, вітамінів, неорганічних сполук, моносахаридів, амінокислот та незначної кількості РНК.



*А - вигляд спереду:*

- 1 – під'язикова кістка;
- 2 - серединна щито-під'язикова зв'язка;
- 3 - пірамідна частка;
- 4 - ліва верхня щитоподібна артерія;
- 5 - ліва частка щитоподібної залози;
- 6 - перешийок щитоподібної залози;
- 7 - ліва нижня щитоподібна вена;
- 8 - непарне щитоподібне венозне сплетення;
- 9 - трахея;
- 10 - ліва нижня щитоподібна артерія;
- 11 - безіменна щитоподібна артерія;
- 12- середні щитоподібні вени;
- 13 - права нижня щитоподібна артерія;
- 14 - перснеподібний хрящ;
- 15 - персне-щитоподібний м'яз;
- 16 - права частка щитоподібної залози;
- 17 - персне-щитоподібна гілка;
- 18 - верхня щитоподібна вена;
- 19 - щитоподібний хрящ;
- 20 - щито-під'язиковий м'яз;
- 21 - права верхня щитоподібна артерія;
- 22 - верхня гортанна артерія.



*Б - щитоподібна і прищитоподібні залози (вигляд ззаду):*

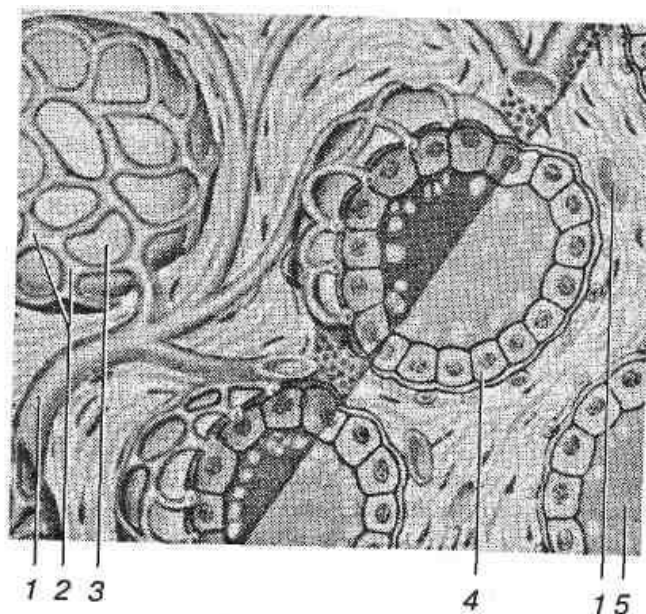
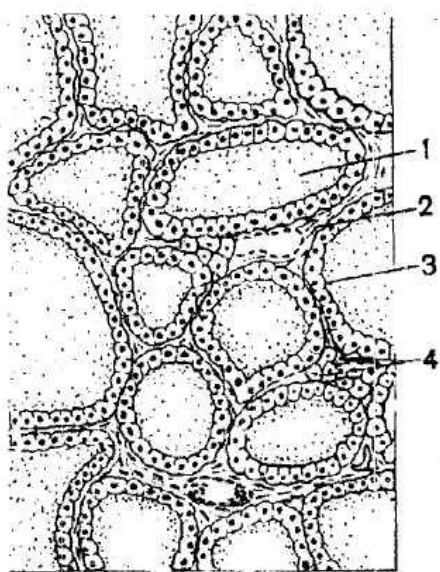
- 1 - нижній м'яз-звужувач глотки;
- 2 - права верхня прищитоподібна залоза;
- 3 - права частка щитоподібної залози;
- 4 - права нижня прищитоподібна залоза;
- 5 - трахейні хрящі;
- 6 - стравохід;
- 7 - ліва частка щитоподібної залози;
- 8 - шов глотки.

*Рис. 32. Щитоподібна залоза*

Сруктурно-функціональною одиницею щитоподібної залози є *фолікул*. Фолікули мають округлу або овальну форму, розміром 0,05–1мм. Його стінки складаються з одного шару епітеліальних клітин (тироцитів), що лежать на базальній мембрані. Фолікулів нараховується близько 30млн; група з 20–40 фолікулів разом з міжчасточковою сполучною тканиною, сіткою кровоносних і лімфатичних судин складають часточку залози, що відділяються одна від одної сполучнотканинними перегородками.

Будову тироцитів визначає їх функціональний стан: у звичайних умовах це клітини кубічного епітелію, при надмірно активному стані – циліндричного (характеризується розрідженням колоїду, що блідо пофарбований і містить у собі багато вакуолей), у разі зменшення активності – плоского (епітелій сплющується, колоїд стає густим і яскраво забарвлюється).

Окрім фолікулярних, клітин у щитоподібній залозі є парафолікулярні клітини (або С-клітини). Парафолікулярні клітини розташовані в стінках фолікулів чи поряд з ними. Також вирізняють В-клітини (клітини Ашкеназі, Гюртле), що містять у собі аміни.



Мікроскопічна будова щитоподібної залози:

1- фолікул; 2 - кровоносна судина;  
3 - фолікулярні клітини (епітелій фолікулів); 4 - парафолікулярні клітини

Фолікули щитоподібної залози:

1 - артерії; 2 - кровоносні капіляри;  
3 - фолікул; 4 - фолікулярні ендокриноцити;  
5 - колоїд, що містить гормони залози.

Рис. 33. Гістологічна будова щитоподібної залози

**Фізіологічна активність.** Основна функція щитоподібної залози – синтез і виділення в кров специфічних гормонів: *тироксину*, *трийодтироніну* і *кальцитоніну*. *Тироксин* і *трийодтиронін*, які в сукупності називаються *тиреоглобуліном*, є йодовмісними амінокислотами, синтезуються фолікулами. У їхній склад входить йод. *Кальцитонін* не містить йоду і синтезується парафолікулярною тканиною.



Фолікулярні клітини залози мають унікальну властивість захоплювати з крові йод. У нормі залоза поглинає близько 50% йоду, що надходить в організм, який швидко використовується для синтезу тироїдних гормонів.

Високомолекулярний білок тироглобулін (містить велику кількість залишків амінокислоти тирозину) синтезується на гранулах цитоплазматичної сітки клітин фолікулів, а звідти транспортується у пластинчастий комплекс, де до нього приєднуються моносахариди. Цей глікопротеїн складається з двох субодиниць і має молекулярну масу 660000, близько 10% його маси становлять вуглеводи. Тироглобулін містить також 123 залишки тирозну, з яких лише 4–8 входять у тироїдні гормони. Тироглобулін накопичується в апікальній частині тироцита у вигляді міхурців, звідти шляхом піноцитозу вивільняється в порожнину фолікула, де депонується як колоїд. Йодування тироглобуліну здійснюється за допомогою ферментів апікальної частини тироцита. У клітинах фолікулів тироглобулін приєднує йод – відбувається синтез основного гормону щитоподібної залози – тироксину ( $T_4$ ). При цьому утворюються також невеликі кількості іншого гормону – трийодтироніну ( $T_3$ ). Описані процеси стимулюються тиротропним гормоном (ТТГ). Синтезовані тироїдні гормони зберігаються в порожнині фолікулів у стані колоїду та в міру необхідності виводяться в кров і зв'язуються з білками плазми. Лише невелика їх частина знаходиться у крові у вільному вигляді. Процеси синтезу тироглобуліну та його йодування відбуваються водночас.

Біосинтез тироїдних гормонів проходить у 4 етапи: *поглинання йоду залозою, органіфікація, конденсація та вивільнення гормонів.*

Тироцит поглинає йод із плазми проти градієнта концентрації, цей процес є активним, потребує витрат АТФ, стимулюється тиротропіном. Йодування тирозину в тироглобуліні відбувається під впливом ферменту тиропероксидази (пероксидаза – фермент, що бере участь у всіх етапах синтезу тироїдних гормонів) за участі перекису водню. Активованій, таким чином, йод приєднується до амінокислоти тирозину з утворенням монойодтирозину і дийодтирозину. Йодування відбувається на межі апікальної частини тироциту з колоїдом.

Тиропероксидаза має властивості мікросомального антигену, до неї утворюються антитіла, титр яких зростає під час автоімунних тироїдитих.

Завершальним етапом синтезу гормонів щитоподібної залози є конденсація монойодтирозину та дийодтирозину в трийодтиронін і

тироксин. Конденсація є також активним процесом і потребує попередньої активації тиропероксидазою.

Вивільнення гормонів у кров (секреція) здійснюється під впливом тиротропіну. Коли зменшується вміст тироїдних гормонів у крові, виділяється тиротропін і зв'язується зі специфічними рецепторами на тироциті. В останньому активується аденілатциклаза, накопичується цАМФ, який стимулює активність протеаз. В апікальній частині тироцита утворюються псевдоніжки, якими відбувається поглинання крапельки колоїду із фолікула; утворюється фаголізосома, під впливом протеаз гідролізується тироглобулін, вивільняються трийодтиронін і тироксин. У тироциті залишаються йодотирозини, які дейодуються під впливом дейодаз. Вивільнений йод залишається в тироциті, доповнюючи внутрішньоклітинний пул йоду. Незначна кількість монойодтирозину, дийодтирозину, йоду та тиреоглобуліну потрапляє також і в кров.

Протеоліз тироглобуліну пригнічується надлишком йоду та літію. Вивільнені зі щитоподібної залози трийодтиронін і тироксин через капіляри основної мембрани надходять у кров, де зв'язуються з транспортними тироїдзв'язувальними глобулінами, преальбуміном та альбуміном.

Відмічено, що 99,96% тироксину та 99,6% трийодтироніну перебувають у зв'язаній з білками формі. І лише на частку 0,04% тироксину та 0,4% трийодтироніну випадає біологічна дія гормонів. Завдяки зв'язуванню з білками відбувається депонування гормону та запобігання надходженню в кров надмірної кількості гормонів. Крім того, відбувається запобігання втрати гормонів із сечею. Зв'язані з білком гормони не проникають через основну мембрану ниркових клубочків. У той самий час метаболіти тироїдних гормонів легко виводяться з сечею.

Отже, регуляція синтезу і секреції тироїдних гормонів здійснюється через гіпоталамо-гіпофізарну систему (рис. 34). Із гіпоталамуса постійно вивільняється тироліберин, який через цАМФ викликає секрецію із клітин аденогіпофіза тиреотропіну (ТТГ). Гальмує цей процес соматостатин. Секреція тироліберину і ТТГ досить постійна і підвищується при зниженні температури навколишнього середовища. ТТГ взаємодіє з рецепторами мембрани епітеліальних клітин фолікулів та через цАМФ і, ймовірно, інші вторинні посередники стимулюють синтез і секрецію тироїдних гормонів. При цьому відбувається захоплення йодиду щитоподібною залозою, синтез тироглобуліну,

гідроліз молекул тироглобуліну, що знаходились у фолікулах, секреція  $T_4$  і  $T_3$  у кров.

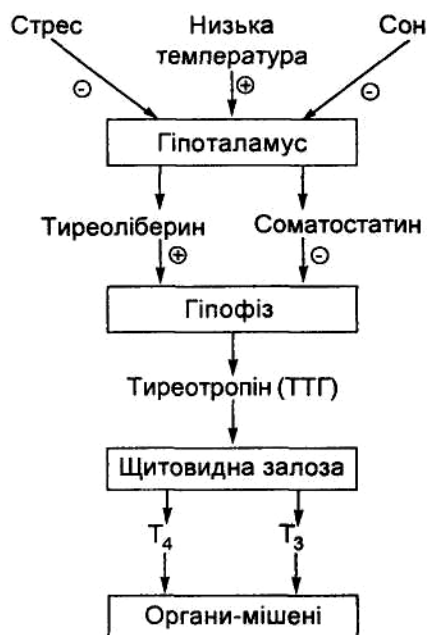


Рис. 34. Регуляція синтезу і секреції тироїдних гормонів.

При тривалій дії ТТГ стимулюється синтез білків, фосфоліпідів, РНК і ДНК, спостерігається гіпертрофія та гіперплазія фолікулярних клітин залози.

Фізіологічну дію гормонів пов'язують із трийодтироніном, який активніший, ніж тироксин, у 4–5 разів. 20% трийодтироніну утворюється в щитоподібній залозі, а 80% – формується з тироксину внаслідок дейодування останнього. Через це тироксин розглядають як прогормон трийодтироніну. За добу в щитоподібній залозі секретується 100мкмоль тироксину і приблизно 5мкмоль трийодтироніну.

Перетворення тироксину в трийодтиронін відбувається під впливом ферментів дейодаз. Дейодази класифікують на три типи: I тип – містяться переважно в тканинах та органах (печінка, нирки, скелетні м'язи, міокард, щитоподібна залоза); II тип – переважно накопичуються в центральній нервовій системі та гіпофізі й підтримують постійну внутрішньоклітинну концентрацію трийодтироніну в нервовій системі та ендокринних органах; III тип – містяться у плаценті та гліальних клітинах нервової системи.

Подальше дейодування тироксину супроводжується утворенням дейодтирозину, монодейодтирозину, тетрадейодоцтової, трийодоцтової кислот і остаточним відщепленням нейодованих тиронінів.

Продукти гідролізу тироксину здійснюють гормональний вплив.

Якщо активність тироксину прийняти за 100%, то активність трийодтироніну становитиме 300–800%. Водночас з активною формою трийодтироніну утворюється також ревертивна форма, яка не має гормональної активності. Основна фізіологічна роль цього процесу полягає в регуляції перетворення тироксину в активний трийодтиронін. Сумарно 40% синтезованого тироксину перетворюється на активний трийодтиронін, 40% – на реверсивний (має незначну фізіологічну активність). Отже, гормони щитоподібної залози – тироксин і трийодтиронін – здійснюють свою гормональну активність лише у вільному стані, тобто коли вони не зв'язані з білками, причому активність трийодтироніну є значно вищою, ніж у тироксину.

Оскільки, тироїдні гормони мають у своєму складі йод, для забезпечення їх синтезу потрібне надходження йоду. В організмі людини накопичується 20–30мг йоду, третина його міститься в щитоподібній залозі.

До організму йод потрапляє як органічний, так і неорганічний, з їжею та рідиною, лікарськими препаратами у вигляді йодидів всмоктується в кишечнику. Течією крові він розноситься по організму і концентрується переважно в щитоподібній залозі зі швидкістю 2мкг/год.

Мобільним депо йодидів є слизова оболонка шлунка, молочні та слинні залози, де концентрація його в 30–40 разів вища, ніж у плазмі. Всмоктуючись в кров, йод або поглинається щитоподібною залозою, або виділяється нирками. Концентрація йоду в клітинах щитоподібної залози в 200–300 разів більше, ніж його концентрація в крові.

Близько 20% тироксину інактивується в печінці та виділяються з жовчю, за рахунок чого може покриватися невелика частина добової потреби в йоді (близько 50мкг). Незначна частина тироксину депонується в нирках і виводиться з сечею. Час циркуляції в крові (час напіврозпаду)  $T_4$  близько 7 днів, при гіпертирозі – 3–4 дні, при гіпотирозі – до 10 днів. Час циркуляції у крові  $T_3$  близько 1,5 днів.

В нормі у людини добова секреція гормонів становить приблизно 70 мкг  $T_4$  і 25 мкг  $T_3$ . Вони мало розчинні в крові та зв'язані з білками: специфічними глікопротеїном-тироксин-зв'язуваним глобуліном, преальбуміном і альбуміном. Невеличка частина гормону знаходиться у вільному вигляді і швидко захоплюється тканинами. Концентрація загального  $T_4$  у плазмі – 30–70мкг/л, вільного  $T_4$  –приблизно 30нг/л, загального  $T_3$  – 1–2мкг/л, вільного – 15нг/л. Оскільки більша частина  $T_3$ , ніж  $T_4$ , знаходиться у вільному вигляді, то біологічні ефекти

тироїдних гормонів забезпечує саме він. Період напіврозпаду тироїдних гормонів у крові становить приблизно 7 діб для  $T_4$  і 2 доби для  $T_3$ .

У колоїді щитоподібної залози міститься достатній запас тироїдних гормонів, щоб організм міг обходитися без постачання йодом упродовж декількох місяців, але при тривалішій відсутності йоду в їжі гормони не можуть вироблятися в необхідних кількостях.

**Функції.** Функції йодомісних гормонів численні. Вони регулюють рівень основного обміну, інтенсивність і якість обміну білків, жирів і вуглеводів, ріст, теплопродукцію та диференціювання тканин організму. Йодовмісні гормони змінюють діяльність серцево-судинної системи й органів дихання, скорочувальну здатність і стомлюваність м'язів, збудливість і лабільність нервової системи, стійкість організму до інфекції та його здатність адаптуватися до різних факторів зовнішнього середовища.

Така багатогранна дія гормонів щитоподібної залози виявляється як при зниженні, так і при підвищенні її функцій, що підтверджується фізіологічними експериментами і клінічними спостереженнями.

Характер змін, що відбуваються в організмі під впливом надлишку чи нестачі гормонів, залежить від віку і статі. Експериментальна гіпофункція залоз, викликана тиреоектомією у дорослого організму, характеризується зниженням інтенсивності обміну речовин і теплопродукції, а отже, зниженням температури тіла. Так, тиреоектомовані тварини мляві та повільні. У них уповільнений серцевий ритм, умовні рефлексії виробляються повільно, а згасають швидко. Такі тварини погано адаптуються до зниження температури навколишнього середовища. Якщо ж видалення щитоподібної залози зроблено в молодому віці, то також спостерігається сповільнення темпів росту і статевого розвитку.

Пригнічення гормональної функції щитоподібної залози можна викликати введенням в організм певних речовин, що гальмують утворення тироїдних гормонів, наприклад тиосечовини і тиоурацилу. Ці речовини використовуються для відтворення експериментальної гіпофункції щитоподібної залози, а також для лікування гіпертирозів.

Загалом, функції йодовмісних гормонів зводяться до наступних.

- Йодтироніни розцінюють як синергисти гормону росту; так, синтез білків збільшується в результаті активації транскрипції в клітинах-мішенях, зокрема гена гормону росту; при дефіциті трийодтироніну клітини гіпофізу втрачають здатність до синтезу СТГ.
- Підвищують споживання кисню в результаті збільшення активності

Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, АТФ.

- Йодтироніни прискорюють гліколіз, синтез холестеролу і синтез жовчних кислот; у печінці і жировій тканині T<sub>3</sub> підвищує чутливість клітин до ефектів адреналіну (стимулює ліполіз у жировій тканині та мобілізацію глікогену в печінці).
- Трийодтиронін збільшує споживання глюкози, стимулює синтез білків і збільшення м'язової маси, підвищує чутливість до дії адреналіну.
- Йодтироніни беруть участь у формуванні реакції відповіді організму на охолодження збільшенням теплопродукції, підвищуючи чутливість симпатичної нервової системи до норадреналіну і стимулюючи секрецію норадреналіну.
- Надто високі концентрації йодтиронінів гальмують синтез білків і стимулюють катаболічні процеси, що призводить до розвитку негативного азотистого балансу.

Інші клітини щитоподібної залози, названі парафолікулярними, виробляють *кальцитонін* – гормон, який бере участь у регуляції кальцієвого гомеостазу, сприяє проникненню кальцію в кістки та перешкоджає їх резорбції (відкритий Коппом, 1961 р.). Кальцитонін є пептидом, синтезується у вигляді крупного попередника, який поступово розщеплюється до гормону, що має молекулярну масу 3500 і містить 32 амінокислотних залишки. Кальцитонін, в основному, відкладається в секреторних гранулах парафолікулярних клітин. Особливої уваги заслуговує продукт транскрипції гена кальцитоніну, оскільки в різних тканинах його процесинг здійснюється неоднаково. У парафолікулярних клітинах утворюється мРНК кальцитоніну, але в центральній нервовій системі з цього ж первинного транскрипту утворюється інша мРНК, завдяки чому утворюється *кальцитонін гензалежний пептид* (CLRP – з англ. calcitonin gene-related peptide). Дія цього пептиду у ЦНС та в периферичних органах вивчена не достатньо. Проте, існує концепція, згідно якої в міру диференціювання певна клітина може змінювати експресію гена шляхом іншого процесингу транскрипту, порівняно з тією клітиною, у якій проходить зчитування такого ж гена.

Точна фізіологічна роль кальцитоніну не визначена. Вміст кальцитоніну в щитоподібній залозі людини низький, тому після її видалення густина кісток та рівень кальцію в плазмі є нормальною, якщо паращитоподібні залози інтактні. Цей гормон знижує концентрацію кальцію в крові, якщо вона перевищує нормальний

рівень і сприяє засвоєнню кальцію кістковою тканиною. Особливістю є те, що названий гормон не потрапляє в просвіт фолікулів. Незначні його дози, що вводяться в організм, викликають швидке пониження рівня кальцію в крові, з одночасним пониженням рівня фосфору.

Секреція кальцитоніну посилюється при підвищенні концентрації кальцію в крові, внаслідок чого зменшується вихід кальцію з кісток. Фізіологічним стимулом для секреції кальцитоніну є також їжа та, пов'язане з нею, підвищення вмісту в крові гормонів шлунково-кишкового тракту (гастрину, холецистокініну, глюкагону). Період напіврозпаду людського кальцитоніну – менше 10 хвилин.

У результаті підвищеного виділення кальцитоніну кальцій, що надійшов з їжею, швидко відкладається в кістках. Одночасно кальцитонін пригнічує процес травлення, сповільнюючи випорожнення шлунку, секрецію шлункового і панкреатичного соків. Завдяки цьому, всмоктування кальцію здійснюється рівномірно та після їжі не виникає різкого збільшення його концентрації в крові. Це досить важливо, оскільки підвищення концентрації кальцію пригнічує секрецію паратгормону (ПтГ – гормон паращитоподібних залоз), і надлишок кальцію відразу ж виводиться з організму.

Таким чином, вплив кальцитоніну на уповільнення процесу травлення в поєднанні з дією ПтГ сприяє відкладанню запасів кальцію в кістковій тканині. Якщо кальцитоніну з яких-небудь причин виробляється надто багато, то пригнічується руйнування кісток, але концентрація кальцію в крові не знижується. У молодих осіб секретується більше гормону, і він може відігравати роль у формуванні скелета, а також захищати від післяобідньої гіперкальцимії. Кальцитонін захищає кістки матері від надмірної втрати кальцію під час вагітності. Утворення кісток немовлят та лактація є головним споживачем запасів кальцію; вони спричинили б втрату кісткової маси в матері, проте резорбція кісток одночасно пригнічується збільшенням рівня кальцитоніну в плазмі.

Загалом, функції кальцитоніну зводяться до наступних.

- Кальцитонін бере участь у регуляції фосфорно-кальцієвого обміну.
- Знижує вміст кальцію в крові і сприяє його відкладенню в кістковій тканині.
- Під впливом кальцитоніну швидше відбувається загоєння ушкодженої кістки, тому що він стимулює активність остеобластів і пригнічує функцію остеокластів.

- Знижуючи концентрацію кальцію в крові, кальцитонін здійснює вплив на діяльність паращитоподібних залоз і сприяє виділенню в кров паратгормону.
- Паратгормон, завдяки гіперкальціємічному ефекту, підсилює функцію парафолікулярної тканини щитоподібної залози.
- За рахунок різноспрямованої дії кальцитоніну та паратгормону на організм балансуються функції парафолікулярної тканини щитоподібної та паращитоподібних залоз.
- Синтез і виділення в кров кальцитоніну, очевидно, регулюється гіпофізом, тому що після гіпофізектомії вплив щитоподібних залоз на кальцієвий обмін виявляється в меншій мірі, ніж у інтактних тварин.
- Кальцитонін корисний для лікування хвороби Педжета, стану, за якого збільшена остеокластична активність спричинює компенсаторне утворення неорганізованої нової кістки; також має лікувальну дію у разі важкої гіпекальцимії (тоді гормон вводять у вигляді ін'єкцій і його вплив зазвичай втрачається).

**Гіпо- та гіперфункція щитоподібної залози.** Порушення функції щитоподібної залози виражається або зниженням, або посиленням секреції гормонів. У першому випадку, при *гіпофункції* щитоподібної залози (гіпотирозі) в результаті дефіциту тироїдних гормонів у дітей раннього віку розвивається кретинізм – захворювання, проявом якого є затримка росту, статевого і психічного розвитку (аж до недоумства), порушення розвитку кісткової системи.

Гіпотироз у дорослих викликає захворювання – мікседему, основними проявами якого є зниження основного обміну, порушення білкового обміну та вираженим набряком тканин. При помірному гіпотирозі в дорослих спостерігається апатія, слабкість, швидка стомлюваність, сухість шкіри, підвищена чутливість до холоду, порушення пам'яті і розладу психіки. При сильному гіпотирозі в шкірі й інших тканинах відбуваються відкладення мукопротеїдів і розвивається мікседема (слизуватий набряк). Даним захворюванням частіше (до 80%) страждають жінки.

Загалом, недостатня секреція тироїдних гормонів проявляється в наступному:

- знижується на 50% основний обмін, збільшується маса тіла;
- підвищується концентрація в плазмі холестеролу, фосфоліпідів і тригліцеридів;
- зменшується серцевий викид;



- виникає сонливість;
- порушується статева функція.

В іншому випадку, при гіперфункції щитоподібної залози (гіпертирозі), в результаті надлишку тироксину і трийодтироніну різко посилюються обмінні процеси, що супроводжуються додатковим виділенням тепла, спостерігається клініка дифузного токсичного зобу (синонім – Базедова хвороба – тиротоксичний зоб з екзофтальмом (витрішкуватістю)), що супроводжується зменшенням маси тіла, слабкістю в м'язах рук і ніг, тремтінням кінцівок, схудненням, збільшенням частоти серцевих скорочень, підвищеною дратівливістю та ін.). Зустрічаються випадки відсутності перешийка, асиметрії розвитку часток, відсутності однієї з половин залози, які пояснюються недорозвиненням будь-якого із зачатків.

Загалом, гіперфункція щитоподібної залози проявляється в наступному:

- основний обмін підвищується на 60–100% та зменшується маса тіла;
- прискорюється споживання глюкози клітинами, посилюються гліколіз і глюконеогенез, збільшується швидкість абсорбції вуглеводів з кишечника і стимулюється виділення інсуліну;
- понижується концентрація холестеролу, фосфоліпідів і тригліцеридів у плазмі, збільшується концентрація вільних жирних кислот;
- підвищується тканинний метаболізм, прискорюється споживання кисню та виділення продуктів обміну, що значно посилює кровотік; відповідно до збільшення кровотоку підвищується серцевий викид;
- значно підвищується збудливість і збільшується ЧСС, проте пригнічується сила скорочень серця унаслідок посиленого розпаду білків і експресії важкого ланцюга з вищою активністю АТФази міозину;
- підвищується споживання  $O_2$  і утворення  $CO_2$ , що активуватиме всі механізми, що підвищують частоту і глибину дихання;
- стимуляція секреції шлункового соку і моторики шлунково-кишкового тракту;
- підвищується збудливість ЦНС, збільшується реактивність синапсів у спинному мозку, що проявляється легким тремтінням кінчиків пальців з частотою 10–15 за секунду; збільшується чутливість адренорецепторів до норадреналіну;
- збільшується секреція ендокринних залоз і підвищується потреба тканин в гормонах (так, збільшення секреції  $T_4$  підсилює метаболізм

глюкози у всіх тканинах організму, відповідно зростає необхідність в інсуліні);

- стимуляція остеогенезу;

- збільшується швидкість інактивації глюкокортикоїдів у печінці, що за механізмом зворотного зв'язку стимулює секрецію АКТГ передньою часткою гіпофізу та глюкокортикоїдів у корі наднирників.

**Кровопостачання і венозний відтік.** Кровопостачання щитоподібної залози здійснюється за рахунок правої і лівої верхніх щитоподібних артерій (гілки зовнішніх сонних артерій), правої та лівої нижніх щитоподібних артерій (гілки щито-шийного стовбура підключичної артерії) й, іноді, непарної нижньої щитоподібної артерії, що відходить або від плечеголового стовбура, або від підключичної артерії, а іноді від дуги аорти. З речовини залози кров збирається у венозне сплетення, розташоване під її зовнішньою капсулою. Для щитоподібної залози характерна наявність великої кількості шляхів венозного відтоку крові. Через верхню і нижню щитоподібні вени (праву і ліву) кров відтікає у внутрішню яремну вену відповідної сторони, а через нижню непарну щитоподібну вену – в ліву плечеголовну вену.

**Лімфовідтік.** Лімфатичні судини залози досить численні. Капіляри і дрібні судини лежать відповідно між фолікулами. Крупніші лімфатичні судини йдуть вздовж артерій і несуть лімфу в глибокі шийні, перед- і паратрахеїні передні середостінні лімфатичні вузли.

**Іннервація.** Іннервація щитоподібної залози здійснюється нервовими волокнами, що відходять від шийних вузлів правого і лівого симпатичних стовбурів (переважно від середнього шийного вузла), що йдуть по ходу судин. Нервові імпульси, що проходять по симпатичних волокнах, підвищують функціональну активність залози. Парасимпатичні волокна залоза одержує від верхнього гортанного і поворотного гортанного нервів. Імпульси, що проходять через них, гальмують (пригнічують) функціональну активність залози. Афферентні волокна в залозі відходять від шийних спинномозкових вузлів.

**Регуляція гормональної діяльності щитоподібної залози.** У регуляції гормональної функції щитоподібної залози бере участь нервова та гуморальна системи. Це підтверджується експериментальними дослідженнями та клінічними спостереженнями.

Так, при десимпатизації щитоподібної залози спостерігається уповільнення синтезу її гормонів. Участь симпатичної нервової

системи в регуляції функцій щитоподібної залози знаходить також своє підтвердження в дослідженнях, якими встановлено, що адренергічні нервові закінчення розташовуються в ній не лише в кровоносних судинах і міжклітинному просторі, але й мають прямий контакт із фолікулами.

В цілому, вважають, що симпатична нервова система забезпечує швидку, але короткочасну регуляцію синтезу і виділення гормонів щитоподібної залози.

У здійсненні гуморальної регуляції функції даної залози беруть участь тиреотропний гормон передньої частки гіпофізу, іони йоду і ряд інших речовин, наприклад, гормони наднирників, що циркулюють у крові, (так, відомо, що кортикостероїди гальмують, а адреналін стимулює поглинання йоду щитоподібною залозою).

Регулюючі впливи, що поширюються на щитоподібну залозу, через еферентні шляхи вегетативної нервової системи і по кровоносному руслу, інтегруються нейронними структурами головного мозку. Причому, у цей процес, можливо, можуть бути залучені кора великих півкуль, сітчаста формація, лімбічна система та базальні ганглії. Механізм дії названих вище відділів головного мозку на функцію щитоподібної залози в сучасній ендокринології не достатньо вивчений, проте, припускають, що їхній вплив поширюється через гіпоталамус (центральну ланку, що поєднує всі регуляторні механізми в єдину саморегулюючу систему). Так, при руйнуванні переднього гіпоталамуса функція щитоподібної залози гальмується, а при його стимуляції – підсилюється. Такий же вплив на гіпоталамус здійснюють синтез і виділення в кров тиреотропного гормону гіпофізу, з яким гіпоталамус має як нервовий, так і нейросекреторний зв'язок.

Якщо взяти за основу нейрогуморальної регуляції щитоподібної залози систему „гіпоталамус–гіпофіз–щитоподібна залоза”, то в її межах може бути представлена наступна схема регуляції:

- 1) Зміна активності гіпоталамуса може одночасно реалізуватися нервовим шляхом (через вегетативну нервову систему) і гуморальним (за рахунок нейросекреції тиротропінвільняючого фактора, що сприяє синтезу тиротропного гормону гіпофіза).
- 2) Посилення функції щитоподібної залози, викликане гіпоталамусом за рахунок підвищення тону симпатичної нервової системи та продукції тиротропного гормону гіпофіза, призводить до збільшення синтезу і виділення в кров тироксину та трийодтироніну.
- 3) Підвищений вміст тироксину та трийодтироніну в крові за принципом негативного зворотного зв'язку гальмує дію гіпоталамуса,

нейросекрецію тиротропінвільняючого фактора, а отже, і тиротропного гормону гіпофіза.

4) Гормони щитоподібної залози можуть здійснювати безпосередній гальмуючий вплив на гіпофіз.

**Вікові особливості щитоподібної залози.** У постнатальному розвитку відповідно до морфологічного дозрівання, що продовжується, функція щитоподібної залози удосконалюється. У новонародженого маса щитоподібної залози коливається від 1 до 2г, дещо зменшується до 6 міс., після чого починається період швидкого її збільшення, що продовжується до 5 років. З 6–7 років швидкість збільшення маси щитоподібної залози сповільнюється, а у період статевого дозрівання знову швидко збільшується і досягає розмірів залози дорослої людини.

Максимум активності щитоподібної залози досягається в період з 21 року до 30 років, після чого поступово знижується. Це обумовлено не тільки зменшенням кількості ТТГ гіпофізу, але і пониженням з віком чутливості до нього щитоподібною залозою.

Чутливість тканин до гормонів щитоподібної залози з віком посилюється. Цікаво, що інтенсивність чутливої реакції у дітей вища, ніж у дорослих, що вказує на більшу реактивність їх тканин до гормонів щитоподібної залози. У пубертатному періоді, у зв'язку з прискореним збільшенням маси щитоподібної залози, може виникнути стан гіпертирозу, що проявляється в підвищенні збудливості, аж до неврозу, збільшенні частоти серцебиття і посиленні основного обміну, що призведе до схуднення. Це тимчасове явище пов'язане з активністю системи гіпофіз–гонади.

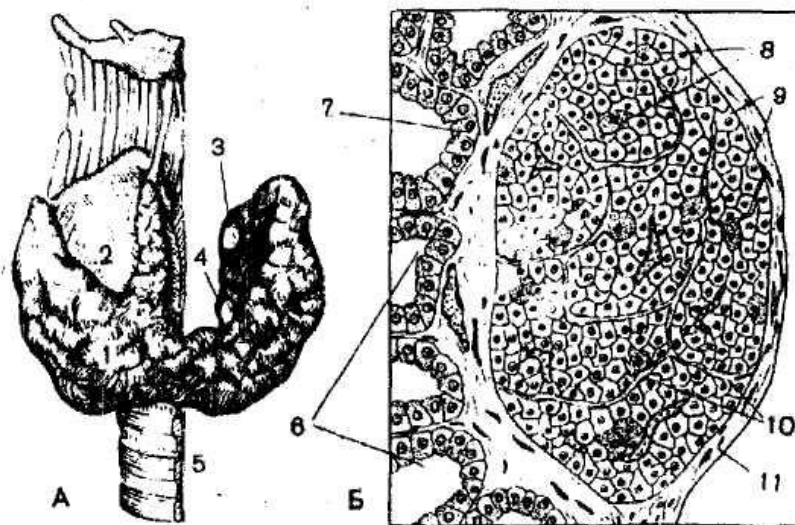
Синтез і секреція тироїдних гормонів залежать від статевих гормонів. Статеві відмінності у функції залози виявляються як до народження, так і після, але особливо – в період статевого дозрівання. Статеві гормони тестостерон і естроген впливають на щитоподібну залозу безпосередньо, а також через гіпоталамус і гіпофіз. Естроген здійснює переважно стимулюючий вплив на активність залози, а тестостерон – гальмуючий.

## ПАРАЩИТОПОДІБНІ ЗАЛОЗИ

**Походження.** Паращитоподібні залози починають формуватися на 5–6-му тижні внутріутробного періоду, тоді ж починається секреція паратгормону. Розвиваються з епітелію 3-ї та 4-ї пари зябрових кишень

(глоткових мішків). Зачатки залоз з'являються між 3-4 тижнями ембріонального розвитку. На кінцях 3-ї пари зябрових кишень з'являються дорсальні нарощування, які незабаром відокремлюються і зміщуються каудально, диференціюючись в нижні паращитоподібні залози. Верхня пара паращитоподібних залоз розвивається з 4-ї пари зябрових кишень. Функція паратгормону у плодатака ж, як і у дорослих: підтримка нормальної концентрації кальцію в організмі. Цей процес незалежний від організму матері.

**Топографія.** Паращитоподібні залози є парними утвореннями, розташованими у ділянці шиї позаду щитоподібної залози. Їх кількість коливається від 2 до 6, частіше залоз 4 (дві верхні і дві нижні). Розташовуються залози в пухкій сполучній тканині, що відділяє внутрішню (власну) і зовнішню (фасціальну) капсули щитоподібної залози. Верхня пара прилягає ззаду до часток щитоподібної залози, поблизу їх верхівки, приблизно на рівні дуги перстнеподібного хряща. Нижня пара знаходиться між трахеєю і частками щитоподібної залози (поблизу їх основи). Інколи паращитоподібні залози знаходяться безпосередньо в паренхімі щитоподібної залози (див. рис. 32, рис. 35).



*Рис. 35 Паращитоподібні і щитоподібна залози (схема)*

*А. Розміщення паращитоподібних залоз на задній поверхні щитовидної залози: 1 - щитоподібна залоза; 2 - щитоподібний хрящ; 3 - верхня паращитоподібна залоза; 4 - нижня паращитоподібна залоза; 5 - трахея.*

*Б. Мікроскопічна будова паращитоподібної залози (сагітальний розріз): 6 - фолікули щитоподібної залози; 7 - паращитоподібна залоза; 8 - оксифільні клітини; 9 - головні клітини; 10 - капіляри; 11 - капсула.*

**Анатомічна будова.** Паращитоподібні залози – дві верхні і дві нижні – є невеликими утвореннями величиною з рисове зернятко, які

залягають позаду часток щитоподібної залози, що мають округлу форму (див. рис. 32, 35). Середні розміри: довжина – 4–5мм, товщина – 2–3-мм, маса – 0,2–0,5 г. Нижні паращитоподібні залози зазвичай крупніші верхніх. Паращитоподібні залози відрізняються від щитоподібної залози світлішим забарвленням (у дітей блідо-рожеві, у дорослих – жовто-коричневі) і щільнішою консистенцією. Подібно всім залозам, паращитоподібні залози мають тонку сполучнотканинну капсулу, від якої всередину відходять перегородки, що ділять тканину залози на групи клітин, проте чіткого розмежування на часточки немає. Кожна пара паращитоподібних залоз добре васкуляризована.

**Гістологічна будова.** Паращитоподібні залози, як і щитоподібна залоза, на розрізі представлена фолікулами (див. рис. 35 Б), але колоїд, що міститься в їх просвіті, бідний йодом. Паренхіма залози складається з щільної маси епітеліальних клітин (паратиреоцитів): *головних і оксифільних* (ацидофільних). Звідси їх назви „епітеліальні тільця“. Головні клітини, що мають помітні апарат Гольджі, ендоплазматичну сітку та секреторні гранули, поділяються на світлі і темні; найактивнішими у функціональному відношенні є світлі клітини. Головні клітини синтезують і секретують *паратгормон* (ПтГ). Ацидофільні клітини, більші за розмірами, є старіючими головними клітинами, вони є менш численні та містять оксифільні гранули та велику кількість мітохондрій у цитоплазмі. В людини до досягнення зрілості їх лише декілька, однак з віком їхня кількість збільшується. Функція оксифільних клітин не відома. В даний час вважають, що обидва види клітин – головні й оксифільні – по суті, одні і ті ж клітини на різних етапах розвитку. Вважають, що оксифільні клітини є старіючими головними клітинами, вони з'являються вперше лише після 4,5–7 років. Очевидно, в перші 4-7 років паращитоподібні залози функціонують особливо активно.

**Фізіологічна активність.** Паращитоподібні залози є самостійними, життєво важливими органами і мають колосальне значення. Якщо їх видалити, то в найближчий день організм гине в судомах через перезбудження нервової системи. Річ у тому, що після видалення паращитоподібних залоз рівень кальцію в крові знижується, а фосфору – збільшується, що призводить до підвищення збудливості нервової системи. У таких випадках необхідне внутрішньовенне введення кальцію.

У 1926 р. був виділений гормон паращитоподібної залози – *паратгормон*, що продукується головними клітинами. Паратгормон

регулює рівень кальцію і, опосередковано, фосфору в крові. В організмі роль кальцію і фосфору досить велика і різноманітна. Кальцій впливає на проникність клітинних мембран, збудливість, здатність до згущування крові і багато інших процесів. Не менш важливий і фосфор, що входить до складу багатьох ферментів, фосфоліпідів, нуклеопротейнів, що беруть участь в підтримці кислотно-лужної рівноваги і обміну речовин. Дія паратгормону на кістки: - викликає збільшення кількості остеокластів і підвищення їх метаболічної активності; - стимулює метаболічну активність остеоцитів; - пригнічує утворення кісткової тканини остеобластами. Дія паратгормона на нирки: підвищує реабсорбцію кальцію і зменшує реабсорбцію фосфатів у звивистих каналцях. Дія паратгормона на кишечник: підвищує всмоктування кальцію.

Паратгормон людини є лінійним поліпептидом з молекулярною масою 9500, що містить 84 амінокислотні залишки. Він синтезується як частина більшої молекули, що містить 115 амінокислотних залишків (препаратгормон). У разі надходження препарату гормону в ендоплазматичну сітку лінійна послідовність виходить з амінокільця, утворюючи 90-амінокислотний поліпептид препаратгормон. Шість інших амінокислотних залишків виходять з амінокільця препаратгормону в апарат Гольджі, і 84-амінокислотний поліпептид паратгормон входить у секреторні гранули і вивільняється як основний секреторний продукт головних клітин. У крові гормон циркулює в трьох основних формах: - інтактний паратгормон із молекулярною масою 9500, - біологічно активний карбоксильний фрагмент із молекулярною масою 7000–7500, - біологічно активний фрагмент із молекулярною масою 4000. Утворення фрагментів відбувається в печінці та нирках.

Дія паратгормону зумовлена його впливом на аденілатциклазу клітин-мішеней через мембранні рецептори і підвищенням внутрішньоклітинного рівня цАМФ, що зрушує транслокацію іонів кальцію та фосфору.

Нормальний рівень інтактного паратгормону в плазмі становить 10-55 пг/мл. Паратгормон має низьку біологічну стійкість і в організмі швидко руйнується (період напіврозпаду – близько 10–22 хв), секретований поліпептид розщеплюється у печінці, стаючи біологічно неактивним. Паратгормон виводиться через нирки. Паратгормон є стійким у кислому середовищі, але він легко інактивується під дією високих температур і травних ферментів.

**Функції.** Паратгормон, як і гормон щитоподібної залози кальцитонін, регулює обмін фосфору та кальцію. Під впливом паратгормону рівень кальцію в крові підвищується, а кальцитонін його знижує.

Паратгормон підвищує рівень іонізованого кальцію шляхом його дії на остеокласт і вивільнення солей кальцію та фосфору з кісток. Гормон діє на рецептори остеобластів, які продукують місцеві тканинні фактори, що активують утворення клітин-попередників остеокластів. У разі підвищення вмісту паратгормону зменшується щільність кісткової тканини, що суроводжується значним виділенням оксипроліну. Паратгормон, діючи на звивисті каналці нирок, знижує реабсорбцію фосфатів, зумовлюючи фосфатурію. Він також активує  $1\alpha$ -гидроксилазу каналців, внаслідок чого  $1,25$ -оксихолекальциферол перетворюється на активний кальцитріол. Доведено, що кальцитріол активує всмоктування кальцію в кишечнику, реабсорбцію в ниркових клубочках, а його дефіцит відіграє головну роль у патогенезі остеопорозу.

Останніми роками вчені довели, що провідна роль у підтримці фосфорно-кальцієвого обміну належить іонам кальцію. Гени, що регулюють утворення рецептора до кальцію, містяться в хромосомі 3, а ті, що регулюють фосфорно-кальцієвий обмін, – у хромосомі 19. Кальційчутливі рецептори знаходяться на поверхні паратиреоцитів, а також у нирках. Рецептори клітин паращитоподібної залози відіграють медіаторну роль у біосинтезі паратгормону. У нирках рецептор гальмує каналцеву реабсорбцію кальцію та магнію.

Іони кальцію впливають на збудливість нервової системи і здатність синапсів проводити збудження, беруть участь у гуморальній регуляції судинного тону, підтримці кислотно-лужної рівноваги і процесах згортання крові. Іони кальцію впливають також на секреторну діяльність травних залоз, процеси всмоктування і нирковий діурез. Вони необхідні для остеосинтезу і скорочувальної діяльності м'язової тканини.

Іони фосфору разом з іонами кальцію входять до складу кісткової тканини і підтримують кислотно-лужну рівновагу. Вони потрібні для синтезу макроергічних зв'язків і побудови клітинних мембран. Паратгормон, змінюючи концентрацію іонів кальцію і фосфору в організмі, може впливати на усі фізіологічні функції, у здійсненні яких беруть участь ці іони.

Паратгормон спричинює багатогранну дію на організм. Особливо помітний його вплив на кістки, нирки, органи травлення.



Паратгормон стимулює діяльність остеобластів, сприяє резорбції кальцію кісток. Кальцитонін має протилежну дію, тобто активує фіксацію кальцію в кістках. Паратгормон знижує екскрецію кальцію, збільшує екскрецію фосфатів нирками, стимулює його всмоктування в травному тракті. Концентрація кальцію в крові становить 2–2,8 ммоль/л, фосфору – 0,65–1,6 ммоль/л. Константи цих елементів у крові підтримуються дуже жорстко.

Із підвищенням рівня кальцію знижується концентрація фосфору і навпаки. У плазмі крові кальцій знаходиться в двох основних формах. Фракція кальцію, пов'язана з альбуміном, становить половину від його загальної кількості. Біологічно активною фракцією є вільний, іонізований кальцій. Концентрація його в крові становить 1–1,4 ммоль/л. Загальний вміст кальцію в кістках становить близько 20 г/кг, у новонародженого – близько 9 г/кг.

Основна маса кальцію (99%) міститься в кістках, хрящах, зубах у вигляді фосфорно-кальцієвих сполук. Головне депо кальцію в організмі – кістки. Кісткова тканина постійно оновлюється. Протягом усього життя в ній постійно відбуваються процеси ремоделювання: руйнування старої кістки та утворення нової.

Кісткова тканина містить клітинні та міжклітинні елементи, які складаються з кісткової матриці та мінеральних компонентів. Кісткова матриця утворена колагеновими волокнами, на яких фіксуються кристали гідроксоапатиту. До складу кісткової тканини входять клітини: остеобласти, остеокласти та остеоцити. Остеобласти – це великі клітини, які мають здатність до білкового синтезу (кісткоутворювальні клітини). Остеокласти – гігантські багатоядерні клітини, що розсмоктують кісткову тканину. Остеоцити – метаболічно неактивні клітини кісток.

У цілому, процес ремоделювання має п'ять фаз. У першій – фазі спокою – перебуває до 80% трабекулярної та 95% кортикальної кісткової тканини. Фаза активації виникає в кожній ділянці кістки з інтервалом 2–3 роки, далі йде фаза резорбції, яка триває 1–3 тижні. Протягом перехідної фази, тривалість якої 1–2 тижні, формуються остеобласти. П'ята фаза – новоутворення кістки – проявляється організацією остеїду, відкладанням остеобластами кісткової матриці та її мінералізацією. Загалом протягом року відновлюється 4–10% кісткової тканини.

Кальцій має значну біологічну активність, є основним структурним елементом кісток і зубів, бере участь у процесі згортання

крові, у синаптичній передачі імпульсів, секреторному та інкреторному процесах, впливає на проникність клітинних мембран, електрозбудливість нервової й м'язової тканин, скоротливу здатність м'язів, контролює ферментативні реакції. Іони кальцію необхідні клітинам для регуляції їх росту, процесів диференціювання та здійснення своїх функцій, спектр яких надзвичайно широкий.

Кальцій є незамінним елементом у харчуванні людини. Протягом доби доросла людина має отримати з їжею близько 800–1000мг кальцію, дитина до 7 років – 1000мг, у 14–18-річному віці – 1500мг, вагітні жінки – 1500мг, матері-годувальниці – 1800–2000мг.

Загалом, функції паратгормону зводяться до наступних:

- ПтГ підтримує гомеостаз кальцію і фосфатів.
- ПтГ збільшує вміст кальцію в крові, посилюючи резорбцію кістки та вимивання кальцію з кісток, а також посилюючи канальцеву реабсорбцію кальцію в нирках.
- ПтГ стимулює утворення кальцитриолу в нирках, який в свою чергу підсилює всмоктування кальцію та фосфатів в кишечнику.
- ПтГ зменшує реабсорбцію фосфатів у канальцях нирки і підсилює їх вимивання з кісток.

**Гіпо- та гіперфункція паращитоподібних залоз.** При гормональній недостатності (гіпофункції) паращитоподібних залоз розвивається захворювання, називане *гіпопаратирозом*. Гіпопаратироз діагностують у 0,2–0,3% населення. Його причиною може бути хірургічне видалення паращитоподібних залоз при операціях на щитоподібній залозі та різні захворювання цих залоз. Характерними ознаками низької секреції ПтГ є зниження рівня кальцію, підвищення фосфору і, як наслідок, підвищення збудливості нервово-м'язової системи і поява різних тетанічних судом (сильне згинання кінцівок, судорожні випадки). При гіпопаратирозі поряд з нервово-м'язовою системою уражаються кістки, шкірні покриви, шлунково-кишковий тракт і сечостатева система. У дітей іноді розвивається спазм гортані, при якому скорочення голосових зв'язок може призвести до смерті від задухи. Порушується також ріст зубів, волосся, нігтів.

Гіперфункція паращитоподібних залоз призводить до розвитку *гіперпаратирозу*. Підвищений вміст в організмі паратгормону викликає вимивання з кісток кальцію і фосфору, кістки розм'якшуються і деформуються. В експериментах відзначено, що при гіперфункції паращитоподібних залоз порушується не тільки процес відкладення солей кальцію та фосфору в кістковій тканині, але й формування її

органічної структури і на цій підставі припускають, що паратгормон впливає на функції остеокластів. Також знижується збудливість м'язової тканини, відзначається атрофія м'язів. Концентрація кальцію в крові, як правило, збільшується (до 14–18мг%) і він у надлишку виділяється із сечею, що, у свою чергу, може привести до збільшення діурезу. При гіперпаратирозі порушується фільтраційна і реабсорбційна функції нирок. У нирках можуть утворюватися камені.

Поширеність гіперпаратирозу становить 0,15–0,52% дорослого населення, а захворюваність – 25–28 випадків на 100 000 людей на рік.

Метаболічні захворювання кісток розділяють на наступні категорії: остеомалаяція, остеопороз, остеодистрофії, остеопетроз.

Остеомалаяція – патологія скелета, що виникає при недостатній мінералізації органічного матриксу кісток. У дітей – це рахіт, викликаний дефіцитом вітаміну D, а у дорослих – порушення метаболізму кальцію, фосфору і вітаміну D.

Остеосклероз та остеопетроз збірні і на практиці ідентичні поняття, що характеризують відносно збільшення вмісту кісткової тканини у складі кісток, що призводить до зменшення об'єму кістковомозкових порожнин з неминучим порушенням гемопоезу. Наприклад, акромегалія – унаслідок надлишку соматотропіну розвиваються аномальні кістки кінцівок і лицьового скелета.

Остеопороз – зниження загального об'єму кісткової тканини, що призводить до підвищеної схильності до переломів. Остеопороз – це системне захворювання скелета, що характеризується зниженням щільності кістки, порушенням мікроархітекtonіки кісткової тканини, що призводить до її підвищеної ламкості. Причини захворювання остеопорозом є наступні:

- вікові: після 35–40 років кісткова маса і всмоктування кальцію в кишечнику знижуються;

- гормональні: при зменшенні рівня естрогену (патологія яєчників, менопауза) швидкість резорбції кістки збільшується, оскільки дефіцит естрогену знижує активність остеобластів і підвищує чутливість кісткової тканини до ефектів ПтГ;

- генетичні: у чоловіків кісткова маса значно більша, а остеопороз менш виражений, ніж у жінок; у зрілому віці у жінок кісткова маса менша, а остеопороз виражений більше; існує сімейна тенденція до розвитку остеопорозу.

Також значну роль у розвитку остеопорозу відіграє зловживання алкоголем, паління, сидячий спосіб життя, недостатнє фізичне навантаження, недостатнє вживання молочних продуктів, кальцію, вітаміну D, зловживання м'ясними продуктами; суттєве значення має тривалий прийом ліків, особливо глюкокортикоїдних, тироїдних, гіпоталамічних гормонів, діуретиків, а також супутні захворювання. Попередити остеопороз легше, ніж вилікувати. Медикаментозні засоби (кальцитонін, естроген, кальцій, кальцитриол) здатні лише уповільнити швидкість втрати кістки, але, як правило, малоефективні для відновлення вже втраченої кісткової маси.

Важливу роль у розвитку патології опорно-рухового апарату відіграють радіонукліди, надмірну концентрацію яких визначають на територіях, забруднених внаслідок аварії на ЧАЕС. Особливе значення має ізотропний ізотоп – стронцій-90 та міотропний – цезій-137. Ці радіонукліди довго живуть, мають період напіврозпаду 30 років. Відомо, що стронцій є аналогом кальцію, адсорбується, у першу чергу, кістками тазу, черепа, хребцями, ребрами, шийкою стегнової кістки, створюючи так звані «гарячі» плями, або постійне джерело хронічного опромінення, активуючи остеопороз.

Пік кісткової маси формується до 2-річного віку, а з 35–40 років розпочинається фізіологічна втрата кісток. Процес ремоделювання кісткової тканини характерний для дорослих людей і полягає в резорбції старої кістки і заміні її на нову. Щорічно перебудовується 2–4% скелета, а за 10–12 років оновлюється половина скелету.

Загалом, виділяють 4 групи факторів, які впливають на ремоделювання кісток:

1 – гормони, які регулюють обмін кальцію: паратгормон і кальцитонін;

2 – системні гормони: глюкокортикоїди, тироксин, інсулін, соматотропні та статеві гормони і, в першу чергу, жіночі статеві гормони – естрадіол, естрол;

3 – фактори росту: білкові фактори із плазми і кісткової тканини, шкіри, хрящів;

4 – місцеві фактори, що продукуються кістковими клітинами і, у першу чергу, простангландини.

У цілому, процес перебудови кістки має 5 послідовних фаз: спокою, активації, резорбції старої кістки, реверсії, формування нової кістки.

Виділяють зовнішні та внутрішні фактори, які впливають на функціональний стан кісткової тканини. До зовнішніх чинників належать: - аліментарні (вміст кальцію, білків у їжі, вітаміну D); - шкідливі звички (паління, алкоголь, зловживання кавою); - фізична активність; - радіаційний фактор (зовнішнє та внутрішнє опромінення); - тривале вживання лікарських засобів (глюкокортикоїди, протисудомні засоби та ін.); - професійні шкідливості. До внутрішніх факторів відносять: - вік, ендокринні захворювання (цукровий діабет, захворювання щитоподібної, паращитоподібних залоз, гіпофізу та гіпоталамусу); - функціональний стан травного тракту; - гінекологічні операції, менопауза.

**Кровопостачання і венозний відтік.** Головним джерелом кровопостачання паращитоподібних залоз є верхні і нижні щитоподібні артерії, іноді артерії стравоходу і трахеї. У речовині залози артерії багато разів розгалужуються, йдуть вздовж прошарків сполучної тканини і утворюють широкі синусоїдні капіляри. Відтік крові від паращитоподібних залоз здійснюється у венозне сплетення щитоподібної залози або у вени трахеї і стравоходу.

**Лімфовідтік.** Відтік лімфи від залоз відбувається аналогічно як у щитоподібній залозі.

**Іннервація** здійснюється за рахунок поворотного та верхнього гортанного нерва і шийних симпатичних вузлів.

**Регуляція гормональної діяльності.** Активність паращитоподібної залози регулюється безпосередньо рівнем кальцію. Надмірне зниження рівня кальцію посилює секрецію паратгормону клітинами паращитоподібної залози. Постійний рівень кальцію особливо важливий для функції збудливих структур. Навіть невелике збільшення його рівня в крові підвищує збудливість нервово-м'язової системи і призводить до тонічних скорочувань скелетних м'язів.

Важлива роль у регуляції діяльності паращитоподібних залоз належить кальцитоніну, що здатний знижувати концентрацію кальцію в крові і стимулювати утворення паратгормону. Якщо взяти до уваги, що в процесах регуляції гормональної функції паращитоподібних залоз кальцій крові є елементом, що забезпечує зворотний зв'язок, то в процеси, що регулюють функції даних залоз, можуть включатися багато речовин і механізмів, які впливають на обмін кальцію в організмі. Відомо, що гіпокальціємічний ефект може бути викликаний введенням в організм АКТГ, гормонів наднирників і статевих залоз.

Важлива роль у регуляції обміну кальцію та фосфору належить вітаміну D, який надходить в організм із продуктами харчування. Він стимулює всмоктування кальцію та фосфору, мобілізує кальцій із кісток, сприяє реадсорбції кальцію та фосфору в ниркових каналцях.

Інші гормони – кортикотропін, соматотропін, глюкокортикоїди, катехоламіни, естрогени, глюкагон – сприяють підвищенню концентрації кальцію в крові.

Нервова система регулює функцію паращитоподібних залоз шляхом стимулюючого впливу симпатичної частини нервової системи.

**Вікові особливості.** У новонароджених сумарна маса паращитоподібних залоз не перевищує 10мг, до 1-го року вона досягає 20–30мг, до 5 років подвоюється, до 10 років – зростає в тричі, до 20 років досягає постійної величини (75–85 мг) не змінюючись до старості. Максимальна активність залоз спостерігається в перші 7 років життя, особливо в перші два роки. До 10 років різко збільшується кількість клітин, що продукують ПтГ, а до 12 років в залозі з'являється жирова тканина, кількість якої з віком збільшується, а об'єм залозистої – зменшується.

## **ВИЛОЧКОВА ЗАЛОЗА**

**(СИНОНІМИ: ЗАГРУДИННА ЗАЛОЗА, ТИМУС)**

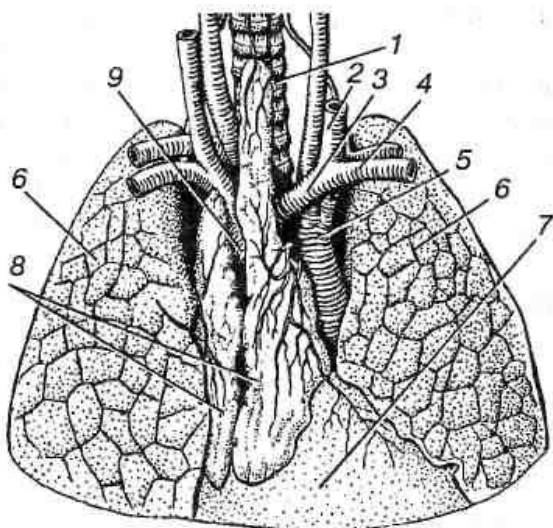
**Походження.** Вилочкова залоза розвивається у вигляді парного випинання епітелію 4-ї зябрової кишені на 6-му тижні внутріутробного розвитку. На нижній поверхні цієї кишені з'являються зачатки у вигляді виростів, які швидко ростуть, подовжуючись в каудальному напрямку, і до 7-го тижня зміщуються до середньої лінії. До середини 8-го тижня внутріутробного розвитку правий і лівий зачатки зближуються і опускаються вниз, розташовуючись позаду ручки грудини. До 10-го тижня епітеліальна структура зачатків поділяється на острівці, розділені один від одного щілинами. Останні заповнюються лімфоцитами, кількість яких поступово збільшується. Речовина часточок диференціюється на кіркову і мозкову. До кінця 4-го місяця, з появою тілець Гассала, формування залози закінчується.

**Топографія.** Розташовується вилочкова залоза в грудній порожнині позаду ручки грудини, виступаючи над яремною вирізкою (рис. 36). Нижні кінці часток залози, дещо розширюючись, розходяться в сторони, досягаючи рівня 3-4 ребра. Верхні кінці звужені: вони

покидають грудну порожнину, піднімаються вздовж трахеї до щитоподібної залози, залишаючись прикритими зовні грудинно-під'язиковими і грудинно-щитоподібними м'язами. Позаду залози розташовується трахея і крупні судини: плечеголовні вени, верхня порожниста вена, дуга аорти з її гілками. Велика частина її передньої і латеральної поверхонь прикрита плеврою.

**Анатомічна будова.** Вилочкова залоза є непарним органом, складається з двох часток, (правої і лівої), з'єднаних між собою пухкою сполучною тканиною. Іноді визначають дві частки, що розділені вставною часткою, а інколи – 3–4 частки. Поверхня залози є горбистою. Залоза має добре виражену капсулу, від якої вглиб залози йдуть перегородки, що ділять речовину залози на часточки.

**Гістологічна будова.** Паренхіма тимусу складається, з темнішої, розташованої по периферії часточок, *кіркової речовини* та світлішої – *мозкової*, що займає їх центральну частину



*Загрудинна залоза (тимус)*

*1 – трахея, 2 – внутрішня яремна вена, 3 – ліва плечоголовна вена, 4 – ліва підключична вена, 5 – дуга аорти, 6 – легені, 7 – осердя (перикард), 8 – тимус, 9 – верхня порожниста вена.*

*Рис. 36. Вилочкова залоза*

Межа між кірковою і мозковою речовинами не завжди чітко виражена. Строма вилочкової залози представлена сіткою ретикулярних клітин і ретикулярних волокон, а також багатовідростковими епітеліальними клітинами зірчастої форми – епітеліоретикулоцитами. У петлях цієї сітки знаходяться лімфоцити тимусу (тимоцити). Лімфоцити концентруються в тих ділянках часточок, що прилягають до сполучнотканинних септ. У мозковій речовині є змінені, досить потовщені епітеліальні клітини, що формують тільця Гассаля. Вважають, що вони виконують секреторну

функцію і є скупченням концентрично нашарованих епітеліальних клітин.

Самі часточки становлять структурно-функціональні зони загруднинної залози і мають розміри 0,2–5 мм (рис. 37). Сполучна тканина септ розширюється тільки до кортико-медулярної зони часточок. У їх центральній частині паренхіма залишається безперервною, а мозкова речовина однієї часточки переходить у мозкову речовину іншої.



Рис. 37. Структурно-функціональні зони загруднинної залози.

Зони часточки загруднинної залози: 1 - субкапсулярна; 2 - внутрішня кортикальна; 3 - медулярна; 4 - внутрішньочасточкові периваскулярні простори.

Особливою популяцією клітин загруднинної залози є клітини APUD-системи, що розташовані в усіх зонах часточок, особливо в медулярній. Вони продукують гормони: соматостатин, нейротензин, паратгормон, кальцитонін, кортиколіберин, кортикотропін тощо.

Фібозна капсула залози оточена жировою клітковиною, яка фіксує її до прилеглих органів і судин.

**Функції.** Вилочкова залоза займає центральне місце в системі імуногенезу і, до повного формування периферичних лімфоїдних органів, є життєво важливою залозою. Безперечна роль цього органу в здійсненні пристосувально-захисних реакцій організму, про що свідчить її активна акцидентальна (випадкова) інволюція, коли у відповідь на надмірне подразнення (холод, тепло, неповноцінне харчування, важка травма, сильна інтоксикація і т.д.), протягом доби або навіть декількох годин, об'єм залози зменшується майже на три чверті, відбувається масове руйнування Т-лімфоцитів і поглинання їх макрофагами залози. При атрофії залози, що зайшла надто далеко, процес необоротний, але при початкових стадіях, структура та функція



кіркової і мозкової речовин повністю відновлюються. Стовбурові клітини, що надходять разом з током крові з червоного кісткового мозку, у вилочковій залозі диференціюються на Т-лімфоцити – один з двох видів циркулюючих в крові лімфоцитів. Надалі Т-лімфоцити надходять в лімфу і кров, заселяючи тимусзалежні зони периферичних органів імунної системи (селезінки, лімфатичних вузлів тощо). Таким чином, Т-лімфоцити проходять первинне диференціювання в кірковій речовині тимусу і стають імунологічно активними. Диференціювання Т-лімфоцитів можливе під впливом гуморального чинника – тимусного гормона, що виробляється епітеліальними клітинами мозкової речовини тимуса.

До тимічних гормонів належать біологічно активні субстанції (табл. 10), які виробляються в загруднинній залозі, а потім надходять у кровотік. До пептидних гормонів залози, які беруть участь у диференціюванні Т-лімфоцитів, відносять *тимулін*, *тимозин* і *тимопоетин*. Крім того, в тимусі виробляється фактор росту й інсуліноподібний гормон, що знижує вміст цукру в крові.

*Тимулін* – єдиний гормон, який утворюється в загруднинній залозі й зникає з циркуляції після тимектомії; його виявлено не в екстракті органа, а в сироватці крові. Його назвали сироватковим тимічним фактором і визнали як нонапептид із молекулярною масою 857 Д, вмістом у сироватці крові 0,5-4 пг/мл.

$\alpha_1$ -*Тимозин* – один з основних компонентів тимозину, який є кислим поліпептидом, що складається з 28 амінокислотних залишків. Під впливом тимозину відбувається диференціювання попередників Т-лімфоцитів в імунокомпетентні Т-лімфоцити, які розпізнають антиген, відповідають на нього імунною реакцією, регулюють продукцію антитіл. Існує концепція, що тимусзалежні лімфоцити беруть участь в імунологічному нагляді. У разі порушення цієї функції виникають інфекційні, автоімунні захворювання, підвищується ризик неоплазій. Тимозин є антагоністом глюкокортикоїдів і регулює реакції клітинного та гуморального імунітетів. Підвищення активності тимозину особливо виражене у випадку зниження рівня глюкокортикоїдів.

*Тимопоетин* має I та II компоненти; вони гомогенні, мають здатність пригнічувати нервово-м'язову провідність та призводять до диференціювання Т-клітин.

Біосинтез гормонів загруднинної залози відбувається за принципом авторегуляції, яка буває позитивною, негативною та перехресною.

**Гормони загрудинної залози**

<i>Назва гормону</i>	<i>Характеристика</i>	<i>Вплив на обмін речовин</i>
<b>Тимопоетин</b>	Поліпептид масою 5562Д	Впливає на пре-Т-лімфоцити
<b>Тимічний гуморальний фактор</b>	Поліпептид масою 3200Д	Активує Т-лімфоцити
<b>Тимічний фактор Х</b>	Поліпептид масою 4200Д	Відновлює кількість Т-лімфоцитів
<b>Тимулін</b>	Нанопептид масою 857 Д	Впливає на різні етапи диференціювання Т-лімфоцитів, цитотоксичних Т-лімфоцитів
<b><math>\alpha_1</math>-Тимозин</b>	Поліпептид масою 3108Д	Впливає на ранні етапи диференціювання Т-лімфоцитів та диференціювання Т-хелперів
<b><math>\alpha_7</math>-Тимозин</b>	Поліпептид масою 2500Д	Впливає на диференціювання Т-супресорів, на кінцеві етапи диференціювання Т-лімфоцитів
<b><math>\beta_4</math>-Тимозин</b>	Поліпептид масою 3108Д	Впливає на ранні етапи диференціювання Т-лімфоцитів
<b><math>A_1</math>-Протимозин</b>	Виділений з епітеліальних клітин загрудинної залози	Попередник $\alpha_1$ -та $\alpha_2$ -Тимозинів

Гальмування секреції гормонів відбувається за принципом зворотного зв'язку.

**Гіпо- і гіперфункція тимусу.** Існує певний взаємозв'язок між віком і активністю виличкової залози. Найбільша активність спостерігається в ранньому дитячому віці з подальшим поступовим загасанням. З гіпофункцією виличкової залози деякі дослідники пов'язують виникнення захворювань крові (анемія, лейкоз).

З гіперплазією виличкової залози (як результат підвищення її активності) пов'язують виникнення так званого тиміко-лімфатичного статусу, що характеризується не тільки надмірним розростанням її паренхіми, але і збільшенням лімфоїдних органів (лімфатичних вузлів, селезінки, піднебінних мигдалин) з одночасним недорозвиненням серцево-судинної системи. У осіб з тиміко-лімфатичним статусом шкірні покриви бліді, обличчя опухле, амімічне; спостерігається слабкий розвиток мускулатури і схильність до ожиріння; імунітет понижений.

**Кровообігання і венозний відтік.** Основним джерелом кровообігання виличкової залози є внутрішня грудна і нижня щитоподібна артерії. Окремі гілки в залозі відходять від плечоголового стовбура, підключичної артерії й артерій середостіння. Прямуючи по ходу перегородок, артерії утворюють в речовині часточок капілярну сітку. Відтік крові від залози здійснюється в ліву плечоголовну, внутрішню грудну і нижню щитоподібну вени.

**Лімфовідтік.** Лімфатична система виличкової залози добре виражена. Чітко виражені дві капілярні сітки, з яких одна поверхнева (в ділянці капсули залози), і зразу ж під нею інша, в ділянці кіркової і мозкової речовин (глибока капілярна сітка). Обидві сітки з'єднанні між собою численними анастомозами. Далі лімфа збирається в судини, далі по міжчасточкових перегородках і по екстраорганичних судинах прямує до лімфатичних вузлів переднього середостіння і до трахеобронхіальних вузлів.

**Іннервація.** Іннервація виличкової залози здійснюється за рахунок гілок блукаючого нерва. Крім того, вона одержує симпатичні волокна від нижнього шийного і верхнього грудного вузлів симпатичного стовбура, а також гілки від шийних спинномозкових нервів.

**Регуляція гормональної діяльності.** Найбільш виражений вплив на секреторну активність залози здійснюють гормони гіпофізу. Гіпофізектомія спричинює гіпопітуїтаризм та аплазію тимусу, зниження секреції тимуліну, прискорення інволюції органа.

Відомо, що гормони передньої частки гіпофізу (соматотропін, кортикотропін, пролактин) активують секрецію тимуліну, усувають недоліки гіпофізектомії, підвищують його рівень у сироватці крові. З посиленням синтезу кортикотропіну пов'язують підвищення рівня тимуліну в сироватці при стресі, а також в адреналектомованих тварин. Тиротропін впливає на секрецію гормонів за грудинної залози через гормони щитоподібної залози. Під впливом тироксину та трийодтироніну збільшується кількість клітин, що продукують тимулін, активується його біосинтез.

Гонадотропін-рилізінг-гормон, тестостерон, естрадіол і прогестерон також активують синтез тимуліну та виділення його клітинами; доведено їх участь в інволюції за грудинної залози. Гонадектомія призводить до збільшення маси за грудинної залози, посилення секреторної активності епітелію. Під час вагітності (у період з 5-го тижня до настання пологів) реєструють 40–50-разове збільшення концентрації  $\alpha_1$ -Тимозину в амніотичній рідині.

Інсулін також активує вироблення тимуліну: при цукровому діабеті порушується архітектоніка загрудинної залози, знижується її секреторна активність.

Статеві гормони сприяють процесу вікової інволюції, але не гальмують секрецію гормонів загрудинної залози.

Тимус тісно взаємопов'язаний з іншими залозами внутрішньої секреції. Відомо, що тимектомія впливає на функціональний стан гіпофіза, в якому відбуваються зниження синтезу соматотропіну, пролактину, лютропіну та інших гормонів. Трансплантація органу усуває ці зміни. Між тимусом і гіпофізом існує тісний взаємозв'язок, що проявляється взаємним посиленням вироблення багатьох гормонів; особлива роль в цьому зв'язку належить гормонам соматотропіну, пролактину, тимуліну, тимопоетину. У разі відсутності загрудинної залози в плазмі крові знижується вміст гормонів щитоподібної залози – тироксину та трийодтироніну.

**Вікові особливості.** Загрудинна залоза має сірувато-рожевий колір, а з віком, внаслідок накопичення жиру, набуває жовтуватого забарвлення. У зв'язку з віковою інволюцією значно змінюється форма тимусу, переважно за рахунок його латеральних відділів: зменшується в розмірах, стає вузькою і короткою, а верхній край часток не підіймається вище за край яремної вирізки грудини. Маса залози залежить від віку: у новонароджених вона становить 10-30 г, значне збільшення залози спостерігається у 2–3 роки – 20–25г, досягає максимуму на початку періоду статевого дозрівання – 30–40г; до 20-річного віку маса стабілізується, а потім відбувається вікова інволюція органу. Можлива гостра інволюція загрудинної залози, пов'язана зі стресом. У похилому віці маса залози становить не більше як 10–15г та є накопиченням клітин жирової тканини.

Загалом, виділяють 4 етапи вікової інволюції загрудинної залози: I етап (у віці 1–10 років) – швидкість атрофії паренхіми залози становить 1,5% на рік; II етап (у віці 11–25 років) – атрофія паренхіми залози посилюється, починається пригнічення продукції гормонів загрудинної залози та Т-лімфоцитів; III етап (у віці 26–40 років) – атрофія паренхіми залози сягає 5% на рік, наростає склероз і ліпоматоз, знижується продукція гормонів; IV етап (у віці понад 40 років) – прогресує поступова атрофія паренхіми залози зі швидкістю 0,1% на рік.

## ЕНДОКРИННА ЧАСТИНА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ (СИНОНІМ: ПАНКРЕАТИЧНІ ОСТРІВЦІ, ІНСУЛІНОВІ ОСТРІВЦІ)

**Походження.** Підшлункова залоза складається з екзокринної і ендокринної частин, що представлені панкреатичними острівцями, які є найбільш старими філогенетичними структурами. У нижчих хребетних обидві частини залози відокремлені, тоді як у вищих вони об'єднуються до одного органу. Екзокринна і ендокринна частини підшлункової залози розвиваються з одного джерела – ентодерми середнього відділу тулуба (первинної кишки). На початкових стадіях ембріогенезу диференціювання на ендо- і екзокринну частини відсутнє. Утворення острівців відбувається приблизно на 10-му тижні внутріутробного розвитку з епітелію вивідних проток залози.

**Топографія.** Розташована залоза за шлунком, горизонтально на рівні XI грудного – II поперекового хребців, спереду вкрита очеревиною. По проекції на передню черевну стінку вона розташована на 5–10см вище від рівня пупка. Панкреатичні острівці розкидані в паренхімі всіх відділів підшлункової залози, але найбільше їх в ділянці хвоста. Тонкими сполучнотканинними прошарками вони відокремлені від екзокринної частини підшлункової залози.

**Анатомічна будова.** Залоза складається з трьох послідовно розташованих відділів (справа наліво): головки, тіла та хвоста. Між головою та тілом є невелика звужена частина – шийка. Головка залози прилягає до дванадцятипалої кишки, а хвіст сягає селезінки. Довжина підшлункової залози становить 16–22см, ширина (у ділянці головки) – 3–9см, товщина – 2–3см; загальна маса – 70–100г.

Ендокринна частина підшлункової залози представлена скупченням клітин, що мають світліше забарвлення (панкреатичними острівцями, або острівцями Лангерганса) (рис. 38). Ці острівці були вперше досліджені та описані за 15 років до Лангерганса на кафедрі гістології Київського університету В.В. Підвисоцьким. Вивідних проток вони не мають. У кожному з острівців міститься від 80 до 200 клітин. Кількість острівців різна в різні вікові періоди (з віком їх кількість поступово зменшується), як і при різних захворюваннях (основним з яких є цукровий діабет). Найчастіше острівці жовтуватого забарвлення, округлої форми, діаметром – 100–200мкм, У залозі їх міститься від 1 до 2 млн., проте загальна їх кількість не перевищує 3% всієї залози.

**Гістологічна будова.** За будовою та деякими гістологічними ознаками всі клітини, що утворюють острівці (інсулоцити), поділяються на декілька груп. При мікроскопічному дослідженні панкреатичних острівців виділяють наступні типи клітин: А, В, D та F (їх ще називають відповідно  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ - та р клітини) (рис. 39).

*Клітини А ( $\alpha$ -клітини)* – незграбної форми, з крупним світлим ядром, розташовані по периферії острівця; їх відносно небагато – 20–25% від всієї маси інсулярного апарату.

*Клітини В ( $\beta$ -клітини)* – найбільш численні (60–75%) займають центральну частину острівця.

*Клітини D (або  $\delta$ -клітини)* – продукують соматостатин, на їх частку припадає 5–8% клітинного складу острівців.



Рис. 38. Зріз підшлункової залози людини:

1- внутрішньосекреторні кінцеві відділи; 2-секреторні кінцеві відділи; 3-міжчасточкова сполучнотканинна перегородка; 4-міжчасточкова вивідна протока; 5-секрет в протоці залози.

*Клітини F (або р-клітини)* – продукують панкреатичний поліпептид; їх кількість у залозі становить 2–5%.

Порівняння маси підшлункової залози та ендокринних клітин наведено в табл. 11.

**Порівняння маси підшлункової залози та її ендокринних клітин**

Стан	Маса підшлункової залози, г	Маса ендокринної частини, мг	Маса ендокринних клітин, мг			
			$\beta$	$\alpha$	$\delta$	PP
<i>Норма</i>	82 (67–110)	1395	850	225	125	190
<i>Цукровий діабет типу I</i>	40 (26–51)	413	0	150	90	185
<i>Цукровий діабет типу II</i>	73 (55–100)	1449	825	375	100	180

Панкреатичні острівці у хвості, тілі та передній і верхній частині головки підшлункової залози мають багато А-клітин, і лише кілька (або взагалі не мають) F клітин у зовнішній частині, тоді як у задній – порівняно багато F-клітин і мало А-клітин.

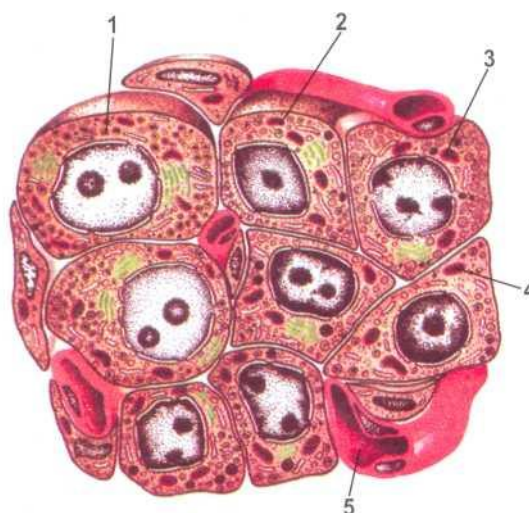


Рис 39. Клітинний склад підшлункових острівців: 1 - А-інсулоцит; 2 - В-інсулоцит; 3 - D-інсулоцит; 4 - F-інсулоцит; 5 - кровоносний капіляр.

Гранули В-клітин є пакетами інсуліну в цитоплазмі клітини. Кожен такий пакет (буває округлої або прямокутної форми) міститься в обмеженому мембраною пухирці; зазвичай, між стінкою пухирця і пакетом є світла ділянка (гало). У В-клітинах молекули інсуліну утворюють полімери та комплекси з цинком. Гранули А-клітин, що містять глюкагон, приблизно однакової форми.

**Функції.** Вперше на ендокринну роль підшлункової залози вказала К. П. Улезко-Строганова в 1881 р. У 1889 році Дж. Мерінг та О. Мінковський провели класичний експеримент, який довів гормональну функцію підшлункової залози та її роль у регуляції вуглеводного

обміну. Вони видалили у собаки підшлункову залозу (депанкреатизація), в результаті цієї операції у собак розвинувся важкий цукровий діабет: з'явився цукор у крові (глюкозурія), розвинулась спрага та посилювався апетит. В результаті – собака швидко виснажилась і загинула. Якщо ж депанкреатизованій собаці підсаджували під шкіру підшлункову залозу іншої собаки, наступало видужування. Таким чином, було доведено, що підшлункова залоза виробляє гормон, що регулює вуглеводний обмін.

Як вказувалось, специфічні клітини острівців представлені А- і В-клітинами. Внутрішньосекреторна діяльність цих клітин полягає у виробленні двох основних гормонів, які беруть участь в метаболізмі вуглеводів та володіють антагоністичною дією.

В-клітини синтезують *інсулін* (в перекладі з латинської – острівець) – єдиний гормон в організмі, який знижує концентрацію вуглеводів у крові (рівень цукру в крові в нормі складає 80–120 мг% або 4,4–6,5 ммоль/л), шляхом підвищення проникності мембран клітин для глюкози. Завдяки цьому вуглеводи депонуються в печінці і м'язах у вигляді глікогену.

Інсулін вперше виділено з підшлункової залози у 1921 р. канадськими дослідниками Ф. Бантінгом, Д. Маклеодом та Ч. Бестом.

Антагоністом інсуліну є *глюкагон*, який виробляється А-клітинами острівців Лангерганса. Під дією цього гормону відбуваються процеси перетворення глікогену в глюкозу і надходження її в кровеносне русло. Кількісне взаємовідношення між А- і В-клітинами має істотне значення для регуляції вуглеводного обміну; у нормі кількість В-клітин перевищує в 3–4 рази вміст А-клітин в острівці.

Гормональноактивні D-клітини виробляють соматостатин, що контролює гальмуючу внутрішньо- та зовнішньосекреторну діяльність залози. F-клітини, навпаки, виділяють медіатори, що стимулюють активність підшлункової залози.

*Інсулін* – це поліпептид із молекулярною масою 6000 Д, який побудовано з двох ланцюгів, що містять 51 амінокислотний залишок: А-ланцюг містить 21 амінокислотний залишок, В-ланцюг – 30. Обидва ланцюги зв'язані двома дисульфідними містками через залишки цистеїну в положеннях В<sub>7</sub> і А<sub>7</sub>, В<sub>19</sub> та А<sub>20</sub> і становлять первинну структуру. На сьогоднішній день послідовність амінокислот в інсуліні розшифровано більше, ніж у 30 видів тварин (за будовою до інсуліну людини найбільш близький інсулін свиней). Різні види інсуліну відрізняються за амінокислотними залишками та за А-



спіраллю, яка обумовлює вторинну структуру гормону. Більш складною є третинна структура, утворена ділянками, що контролюють біологічну активність та антигенні властивості гормону. Інсулін зберігається у вигляді гранул, утворенню яких сприяє цинк (він знижує розчинність інсуліну). Рівень вмісту інсуліну в підшлунковій залозі відповідає ступеню грануляції В-клітин.

Інсулін синтезується в В-клітинах зі свого попередника проінсуліну, який у свою чергу синтезується на рибосомах гранулярної ендоплазматичної сітки. Біологічно проінсулін у 8 разів менш активний за інсулін і становить лише 3–6% від усієї кількості інсуліну в підшлунковій залозі. Проінсулін складається із 3 пептидних ланцюгів (А, В і С), С-пептид зв'язує між собою А- та В-ланцюги. Молекулярна маса проінсуліну – 9000Д. Синтезований проінсулін надходить у пластинчастий комплекс, де під впливом протеолітичних ферментів розщеплюється на молекулу С-пептиду з молекулярною масою 3000Д та молекулу інсуліну. Попередником проінсуліну в процесі його біосинтезу є препроінсулін (має у своїй будові ще один пептидний ланцюг), який трансформується в проінсулін на полісомах.

Біологічні ефекти інсуліну поділяються на 4 групи, залежно від часу, за який вони реалізуються:

1) Дуже швидкі (діють секунди): підвищення транспорту в клітини та з клітин іонів  $H^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ , в результаті чого має місце гіперполяризація мембрани, а також проникнення у клітини глюкози.

2) Швидкі (протягом хвилини): зміна активності ферментів: інсулін активує ферменти анаболізму (глікогенезу, ліпогенезу, синтезу білків), гальмує ферменти катаболізму білків, жирів і ферменти глюконеогенезу. Під впливом інсуліну підвищується активність фосфатаз, що каталізують дефосфорилування таких ферментів, як глікогенсинтетаза, глікогенфосфорилаза тощо, активність фосфодіестерази цАМФ, яка розкладає циклічний АМФ.

3) Повільні (хвилини–години): підвищення проникнення в клітини амінокислот, індукція синтезу регуляторних ферментів анаболічних шляхів, репресія синтезу регуляторних ферментів катаболічних шляхів і глюконеогенезу. Механізми вибіркової дії інсуліну на генетичний апарат і транскрипцію окремих генів невідомі.

4) Дуже повільні ефекти (години–дні): стимуляція проліферації клітин (мітогенний ефект). Інсулін діє синергічно з іншими мітогенними факторами.

Цікаво відмітити, що постійний (високий або низький) рівень синтезу проінсуліну може зберігатись досить довго (дні, тижні), що пов'язано зі збільшенням чи зменшенням кількості В-клітин. Синтез проінсуліну помітно понижується при голодуванні або при низькому вмісті вуглеводів та високому вмісті жирів у продуктах харчування; збільшується – при споживанні їжі з високим вмістом вуглеводів, ожирінні, вагітності (очевидно, це пов'язано з посиленням харчуванням або високим рівнем плацентарного гормону росту) або в умовах хронічного надлишку гормону росту.

Інсулін збирається в гранули та зберігається в В-клітинах, з яких повільно надходить у кров. У кров'яному руслі інсулін міститься у двох формах: вільній і зв'язаній з білками. Вільний інсулін проявляє дію на всі інсуліночутливі тканини (м'язи, жирова тканина, печінка, мозок), а зв'язаний – тільки на жирову тканину, що має здатність вивільняти інсулін від зв'язку з білком. Між вмістом вільного та зв'язаного інсуліну існує динамічна рівновага: при підвищеній потребі організму в інсуліні (наприклад, після солодкої їжі) збільшується кількість вільної фракції і зменшується вміст зв'язаного інсуліну, а натще переважає зв'язаний інсулін.

Фізіологічний зміст зв'язаного інсуліну полягає в наступному. Якби інсулін знаходився лише у вільній формі, то він захоплювався б, в основному, м'язевою тканиною і не встигав би потрапляти у жирову тканину, де він є вкрай необхідним. Зв'язування інсуліну створює певний резерв гормону, який може бути мобілізований при надлишковому надходженні або перетворенні вільних вуглеводів. Зв'язування інсуліну захищає тканини від його надмірної дії, оскільки зв'язаний інсулін (що має молекулярну масу 50000–100000) не має такої здатності проходити через судинні стінки, як вільний.

Крім вільного та зв'язаного інсуліну, описана ще одна форма інсуліну, яка умовно названа формою А. Ця форма за біологічними і фізико-хімічними властивостями займає ніби проміжне положення між вільним та зв'язаним інсуліном. Припускають, що форма А утворюється в тих випадках, коли потрібно задовільнити потреби організму в інсуліні.

Глюкоза є найбільш сильним і специфічним стимулятором синтезу та секреції інсуліну та взаємодіє з рецепторами цитоплазматичної мембрани. Відповідь інсуліну на її вплив є двохфазною: I фаза – швидка (триває протягом першої хвилини від початку стимулу), відповідає викиду запасів синтезованого інсуліну (I

пул), II фаза – повільна (настає після 20–30 хв.), характеризує швидкість його синтезу (II пул).

Біологічні ефекти інсуліну зумовлені його властивістю зв'язуватися зі специфічними рецепторами клітинної цитоплазматичної мембрани. Після контакту з ними сигнали через фермент аденілатциклазу передається на систему цАМФ, яка за участю кальцію та магнію регулює синтез білка та утилізацію глюкози.

Надходження секреторних гранул В-клітин надходить в кров у результаті екзоцитозу, що здійснюється в результаті збільшення вмісту внутрішньоклітинного кальцію. Саме внутрішньоклітинний кальцій є безпосереднім та головним сигналом для секреції інсуліну. Сприяють екзоцитозу також активовані протеїнкінази А та активовані протеїнкінази С, що фосфорилують деякі білки та приймають участь в екзоцитозі.

Секретований підшлунковою залозою інсулін надходить по ворітній вені спочатку у печінку. Підраховано, що близько 50% виробленого інсуліну видалається з крові під час першого пасажу його через печінку і тільки 50% гормону досягає периферичної крові.

Руйнування інсуліну здійснюється ферментом інсуліназою, що у великій кількості знаходиться у печінці і нирках, а продукти розпаду виводяться із сечею. Біологічне значення інсулінази полягає у тому, що він захищає організм від надлишкового потрапляння в організм інсуліну та пов'язаних з ним порушень обміну вуглеводів (гіпоглікемії). Період напіврозпаду в крові становить близько 30 хв.

За добу у здорової людини секретується близько 40–50ОД (в середньому, 287 ммоль) інсуліну. Його рівень в крові коливається протягом доби: базальна концентрація інсуліну у здорових людей становить 15–20мкОД/мл; швидкість секреції інсуліну натще – 0,5–1ОД/год і максимально збільшується після споживання їжі (до 2,5–5ОД/год).

Стандартизація інсуліну проводиться в міжнародних одиницях (МО). За 1МО інсуліну приймають таку його кількість, яка після введення кролику масою 2кг, що не вживав їжі протягом доби, виникає зниження цукру крові до 45%. Вміст інсуліну в підшлунковій залозі залежить від віку: максимальна його кількість, з розрахунку на грам тканини, характерна для дітей 6-місячного віку – 7,8МО, а для дорослої людини – 3,66МО.

Регуляція секреції інсуліну здійснюється, головним чином, гуморальним шляхом. Найважливішим стимулом секреції інсуліну є

рівень глюкози в крові: підвищення його підсилює секрецію інсуліну, а зниження – гальмує.

Інтенсивність секреції інсуліну залежить від його рівня у крові: зниження є потужним стимулом секреції нових порцій інсуліну (таким чином, можна говорити про ауторегуляцію секреції інсуліну).

Концентрація інсуліну в крові залежить також від швидкості його руйнування, якому сприяє фермент інсуліназа, що знаходиться в печінці й у м'язах.

Чітко виражену активуючу дію на секрецію інсуліну здійснюють гормони травної системи – секретин, гастрин, кишковий глюкагон (ентероглюкагон).

Із гормонів інших залоз внутрішньої секреції до стимуляторів секреції інсуліну відносять соматотропін, кортикотропін, глюкокортикоїди (гормони кори наднирників).

Синтез і секреція інсуліну регулюються нервовою системою. Під час подразнення блукаючих нервів (парасимпатична нервова система) кількість інсуліну збільшується, а стимуляція симпатичної системи гальмує утворення інсуліну.

До інгібіторів секреції інсуліну відносять наступні чинники.

- *Адреналін і норадреналін*: через  $\beta$ -адренорецептори (проходить збільшення вмісту цАМФ) стимулюють секрецію інсуліну, але в острівцях Лангерганса переважають  $\alpha$ -адренорецептори, в результаті чого спостерігається пригнічення інсуліну.

- *Фізичні навантаження*: супроводжуються активацією симпатичного відділу нервової системи та споживанням глюкози (як джерела енергії) скелетними м'язами, що при одночасному гіпоглікемічному (пониженням вмісту цукру в плазмі крові) ефекті інсуліну може призвести до вираженої гіпоглікемії (що в першу чергу проявляється на функціях мозку); в такому контексті пригнічуючий секрецію інсуліну ефект адреналіну і норадреналіну є досить корисним.

- *Стрес*: пригнічуючи секрецію інсуліну функція адреналіну особливо важлива під час розвитку стресу, коли симпатична система збуджена; адреналін одночасно підвищує концентрацію глюкози і жирних кислот в плазмі крові. Смісл такого подвійного ефекту полягає в наступному: адреналін викликає сильний глікогеноліз в печінці, стимулюючи протягом кількох хвилин виділення значної кількості глюкози в кров, та в цей же час здійснює пряму ліполітичну дію на клітини жирової тканини, підвищуючи в крові концентрацію жирних кислот; отже, адреналін створює умови для використання жирних кислот

в умовах стресу (відомі випадки, коли сильне нерве потрясіння призводило до захворювання цукровим діабетом).

- *Соматостатин*: зв'язуючись зі своїми рецепторами, призводить до зменшення внутріклітинного вмісту цАМФ та пригнічує секрецію інсуліну.

- *Харчовий режим*: має виключне значення як для секреції інсуліну та вмісту глюкози в плазмі крові, так і для стану обміну білків, жирів і вуглеводів, що залежать від інсуліну, в органах-мішенях інсуліну.

*Функції інсуліну:*

- Інсулін – єдиний цукрознижуючий гормон: після його введення в організм рівень глюкози в крові знижується, тобто виникає інсулінова гіпоглікемія. В основі гіпоглікемії лежить багато ефектів цього гормону. Так, він посилює утилізацію глюкози в м'язах, печінці і інших тканинах; крім того, він стимулює відкладання глікогену у м'язах і печінці та гальмує його розпад. У скелетних м'язах і міокарді сприяє нагромадженню АТФ, і тим посилює їх енергетичний потенціал.

- Інсулін здійснює важливий регуляторний вплив і на обмін ліпідів: сприяє активному поглинанню жирною тканиною глюкози з крові, стимулює утворення тригліцеридів і депонування ліпідів в жировій тканині (у жировій тканині глюкоза перетворюється в жир, який відкладається прозапас, або використовується як енергетичний матеріал).

- Інсуліну належить важлива роль в регуляції обміну білка: він посилює транспорт амінокислот через мембрани клітин, стимулює синтез білка; окрім цього, інсулін знижує вміст калію і фосфору в крові, бере участь в інших метаболічних процесах. Інсулін бере участь у 22 реакціях обміну речовин. Припускають, що при цьому існує єдиний механізм його дії. Найбільшого поширення сьогодні набула теорія, згідно якої інсулін діє на рецептори клітинних мембран.

*Глюкагон* – це одноланцюговий поліпептид із молекулярною масою 3485 Д, містить 29 амінокислотних залишків. Синтезується з білка-попередника в А-клітинах підшлункової залози: препроглюкагон – проглюкагон – глюкагон. Після синтезу глюкагон депонується в гранулах і вивільняється в кров шляхом екзоцитозу.

Секреція глюкагону регулюється як гуморальним, так і нервовим шляхом. Так, синтез цього гормону контролюється, головним чином, вмістом глюкози в крові: зниження її нижче 50мг% стимулює вихід гормону з А-клітин. Певний активуючий вплив на секрецію глюкагону

здійснює зниження рівня вільних жирних кислот в крові, а також амінокислот. Виражену дію на секрецію глюкагону мають гормони травної системи: панкреозимін і гастрин – стимулюють її, секретин – пригнічує. Соматостатин гальмує виведення глюкагону, причому навіть сильніше, ніж секрецію інсуліну.

Збільшення вмісту глюкагону в крові за принципом ауторегуляції також гальмує його секрецію. Симпатичний відділ нервової системи збільшує секрецію глюкагону.

Органи-мішені для глюкагону: печінка, міокард, жирова тканина, але не скелетні м'язи. Глюкагон взаємодіє з рецепторами, які локалізовані на плазматичній мембрані, що викликає активацію аденілатциклази, збільшення рівня цАМФ і активацію протеїнкіназ (рис. 40).

Основний механізм дії глюкагону характеризується збільшенням продукції глюкози печінкою шляхом стимуляції розпаду глікогену та активації глюконеогенезу. Він також посилює ліполіз, що супроводжується підвищенням рівня в крові вільних жирних кислот, включенням їх у печінку та утворенням кетокислот. Базальний рівень глюкагону в плазмі крові становить 50–70пг/мл. У периферичній крові міститься 75–150пг/мл глюкагону; близько 50% його, потрапляючи з током крові в печінку, піддається деградації з допомогою ферментів, що близькі чи навіть ідентичні інсуліназі. Частина гормону руйнується в нирках.

#### *Функції глюкагону:*

Фізіологічна дія глюкагону пов'язана, значною мірою, з вуглеводним обміном. Під його дією активується фосфорилаза – фермент, який необхідний для розщеплення глікогену печінки до глюкози. В результаті вміст глікогену в печінці зменшується, а вміст глюкози в крові збільшується. На глікоген м'язів глюкагон не діє. Таким чином, у відношенні концентрації глюкози крові глюкагон є антагоністом інсуліну.

- Глюкагон сприяє перетворенню глікогену печінки в глюкозу крові, а інсулін забезпечує наступний перехід останньої в клітини та її внутрішньоклітинне споживання.

- Глюкагон стимулює розпад жиру в жировій тканині із вивільненням вільних жирних кислот, підвищенням рівня жирних кислот у крові та утилізації її у тканинах.

-

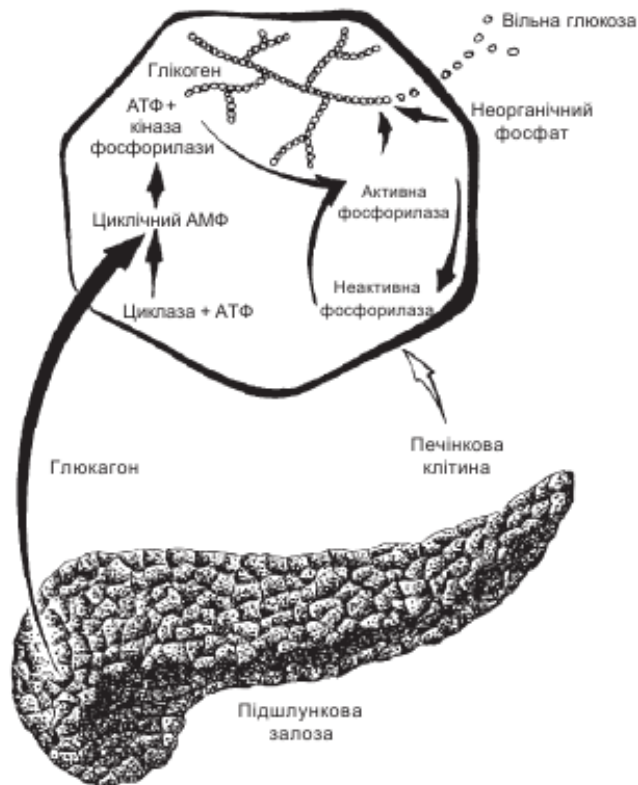


Рис. 40. Механізм дії глюкагону.

- Збільшує клубочкову фільтрацію.

Таким чином, інсулін і глюкагон разом контролюють постачання тканин поживними речовинами та енергією.

*Соматостатин* – поліпептид, з молекулярною масою 1600 Д, який складається із 13 амінокислотних залишків з одним дисульфідним містком, який вперше виявлений у гіпоталамусі та має здатність гальмувати секрецію гормону росту. Було встановлено, що він локалізується у D-клітинах підшлункової залози та в передньому гіпоталамусі.

Стимулятори секреції інсуліну, включаючи глюкагон і препарати сульфонал сечовини, підвищують секрецію соматостатину. Соматостатин інгібує секрецію не лише інсуліну та глюкагону, але соматотропіну, кортикотропіну, тиротропіну, гастрину, глюкагону, інсуліну, реніну, шлункового соку.

Такий інгібуючий ефект даного гормону на секреторні процеси пояснюється, на сьогодні, двома механізмами: 1-й – блокадою дії цАМФ (очевидно, соматостатин не впливає на етап утворення цАМФ при стимуляції); 2-й – гальмуванням транспортів йонів  $Ca^{2+}$ .

Біологічна роль соматостатину полягає в пригніченні секреції. Рівень соматостатину в плазмі крові здорової людини становить 10–25 пг/л. Період напівжиття – близько 5 хв.

Таким чином, основні *функції соматостатину* полягають у пригніченні секреції інсуліну, викликаній введенням глюкози і амінокислот, та глюкагону.

*Ліпокаїн* синтезується епітеліальними клітинами дрібних вивідних протоків підшлункової залози. Він впливає на жировий обмін печінки. Так, якщо у собаки видалити підшлункову залозу і вводити їй після операції інсулін для попередження діабету, то у неї все ж відбудеться відкладання жиру у печінці і порушиться її функція. Прийом з їжею ліпокаїну попереджає появу жирової інфільтрації печінки. Отже, ліпокаїн необхідний для збереження нормального жирового складу печінки. Механізм його дії полягає активації окиснення жирних кислот в печінці й утворення фосфатидів.

*Панкреагастрин* – впливає на секреторну функцію шлункових залоз. *Секретин* – стимулює зовнішню секрецію підшлункової залози.

З підшлункової залози виділений ще ряд *гормоноподібних речовин*. Наприклад, *центроннеїн* збуджує дихальний центр, регулює кисневу ємність крові (у морських свинок після застосування цього препарату підвищувалася стійкість до зниження атмосферного тиску). *Вазотонін* регулює тонус парасимпатичної нервової системи, впливає на кислотно-лужну рівновагу, гальмує дію адреналіну, бере участь у регуляції гемопоезу.

**Гіпо- і гіперфункція.** Зниження вмісту інсуліну в крові внаслідок недостатності (*гіпофункція*) підшлункової залози чи її експериментальної екстирпації призводить до важкого захворювання, названого цукровим діабетом, що супроводжується гіперглікемією, глюкозурією і рядом інших розладів. Так, при нестачі інсуліну зменшується проникність клітинних мембран для глюкози. Внаслідок цього глюкоза у меншій кількості проникає у клітини. Тому, концентрація глюкози в крові різко стає вищою за норму (200-500 мг% і більше), тобто виникає *гіперглікемія*. В той же час клітини, зазнають вуглеводного голодування. При діабеті печінка втрачає запаси глікогену.

Гіперглікемія підтримується ще й тим, що при діабеті частина білків піддається посиленому окисненню і перетворенню у вуглеводи, тобто інтенсифікується глюконеогенез. Внаслідок нестачі інсуліну та зменшення утилізації вуглеводів посилюється ліполіз і пригнічується



ліпогенез. У крові збільшується вміст жирних кислот, які потім окиснюються у печінці до кетонів тіл (ацетон, ацетонооцтова кислота). Кетонів тіла потрапляють в кров, нагромадження їх може викликати ацидоз. Наслідком гіперглікемії є глюкозурія – виведення глюкози із сечею. Таким чином, при цукровому діабеті втрачається з організму глюкоза – цінний енергетичний і пластичний матеріал, а споживання глюкози клітинами зменшується. При нестачі інсуліну порушується надходження амінокислот у клітини й утруднюється білковий синтез. Знижуються імунологічні властивості організму, у зв'язку з чим погано заживають рани, розвиваються гнійні процеси.

При важких формах діабету настає виснаження і втрата працездатності, часто виникають ускладнення у вигляді захворювань нирок та серцево-судинної системи.

Важке ускладнення діабету – діабетична кома, при якій рівень глюкози в крові досягає 600–1000 мг%, у крові та тканинах нагромаджується багато кетонів тіл, рН крові зміщується в кислу сторону. Кома характеризується втратою свідомості, порушенням дихання та серцево-судинної діяльності.

Надлишкова дія інсуліну (*гіперфункція*) на організм може виникнути під час підвищення продукції його В-клітинами або під час введення великих доз цього гормону ззовні. При цьому, внаслідок переходу значної кількості глюкози з крові всередину клітин скелетної та гладкої мускулатури та інших органів, виникає *гіпоглікемія* – головний і спинний мозок (для яких глюкоза крові є основним джерелом живлення) зазнають вуглеводного голодування. При гіпоглікемії різко знижується артеріовенозна різниця вмісту кисню в крові при незмінній швидкості мозкового кровотоку, що свідчить про зменшення споживання мозком кисню. Значне зниження рівня глюкози крові (до 40–50 мг%) призводить до інсулінової, або гіпоглікемічної, коми – гострого порушення діяльності ЦНС. Особливо чутливою до порушення вуглеводного живлення є кора головного мозку. Першою ознакою гіпоглікемічної коми є відчуття голоду, слабкість, прискорення серцевої діяльності; часто настає втрата свідомості. При прогресуванні гіпоглікемії виникає приступ судом. Єдиним ефективним засобом виведення з гіпоглікемічної коми є введення глюкози.

Регуляція вмісту глюкози у внутрішньому середовищі організму скерована на підтримку гомеостазу цукру в межах нормальних значень (концепція глюкостату) і здійснюється на різних рівнях. Вважають, що центральну регуляцію вмісту глюкози (центральний глюкостат)

здійснюють чутливі до інсуліну нервові клітини гіпоталамуса, що посиляють сигнали активації до симпатoadреналової системи, а також до нейронів гіпоталамусу, що синтезують кортиколіберин і соматоліберин. Відхилення вмісту глюкози у внутрішньому середовищі організму від нормальних значень, яке визначають вмістом глюкози в плазмі крові, призводять до розвитку гіперглікемії або гіпоглікемії.

*Гомеостаз глюкози.* Вміст глюкози у внутрішньому середовищі організму повинен знаходитися в чітко визначених межах. Так, натщесерце концентрація глюкози в плазмі крові коливається в межах 60–90мг% (нормоглікемія), збільшується до 100–140мг% (гіперглікемія) протягом однієї години після їжі та, зазвичай, протягом 2 годин повертається до нормальних значень. Існують ситуації, коли концентрація глюкози в плазмі крові зменшується до 60мг% і нижче (гіпоглікемія). Необхідність підтримки постійної концентрації глюкози в крові пов'язана з тим, що мозок, сітківка та деякі інші клітини й органи як джерело енергії використовують переважно глюкозу. Так, в проміжки між прийомами їжі основна частина глюкози, що знаходиться у внутрішньому середовищі організму, використовується для метаболізму мозку.

Гомеостаз глюкози підтримують наступні механізми:

- *Печінка контролює коливання концентрації глюкози.* Так, коли вміст глюкози в крові підвищується до високих концентрацій після споживання їжі та збільшується об'єм секреції інсуліну, то понад 60% глюкози, що всмоктується з кишечника, депонується в печінці у формі глікогену. В подальшому, коли концентрація глюкози і секреція інсуліну знижуються, печінка виділяє глюкозу в кров.
- *Інсулін і глюкагон реципрокно регулюють нормальний вміст глюкози в крові.* Підвищення вмісту глюкози вище за норму за допомогою механізму зворотнього зв'язку діє на В-клітини острівців Лангерганса і викликає підвищену секрецію інсуліну, що повертає в норму концентрацію глюкози. Пониження вмісту глюкози нижче норми спричинює гальмування утворення інсуліну, але стимулює секрецію глюкагона, що призводить до норми вміст глюкози.
- *Гіпоглікемія здійснює прямий вплив на гіпоталамус,* який збуджує симпатичну нервову систему. В результаті – з надирникових залоз секретується адреналін та підвищується виділення глюкози печінкою.
- *Тривала гіпоглікемія стимулює виділення СТГ і кортизолу,* які зменшують швидкість споживання глюкози більшістю клітин організму, що допомагає поверненню концентрації глюкози в крові до

нормального рівня. Після споживання їжі моносахариди, всмоктування яких відбулось в кишечнику, тригліцериди та амінокислоти по коміркових венах надходять в печінку, де різні моносахариди перетворюються на глюкозу. Глюкоза в печінці зберігається у вигляді глікогену (синтез глікогену відбувається також в м'язах), в печінці окиснюється лише невелика частина глюкози. Глюкоза, що не захоплюється гепатоцитами, потрапляє в систему загальної циркуляції та надходить у різні органи, де окислюється до води і  $\text{CO}_2$  та забезпечує енергетичні потреби цих органів.

При надходженні хімусу в кишечник з ендокринних клітин, що розкидані в його стінках, у внутрішнє середовище організму виділяються так звані інкретини (шлунковий інгібуючий пептид, ентероглюкагон, глицентин і глюкагоноподібний пептид), що потенціюють викликану глюкозою секрецію інсуліну.

Всмоктування глюкози з просвіту кишечника відбувається за допомогою вбудованих в апікальну плазматичну мембрану ентероцитів  $\text{Na}^+$ -залежних носіїв, пов'язаних з переносниками йонів натрію і глюкози, що вимагають (на відміну від переносників глюкози) затрат енергії. Навпаки, вихід глюкози з ентероцитів у внутрішнє середовище організму, що відбувається через плазмолему їх базальної частини, відбувається шляхом полегшеної дифузії.

Фільтрація молекул глюкози з просвіту кровоносних капілярів ниркових тілець в порожнину капсули Боумена-Шумлянського здійснюється пропорційно концентрації глюкози в плазмі крові. Зазвичай, уся глюкоза реабсорбується в першій половині проксимальних звивистих канальців із швидкістю 1,8ммоль/хв. (320мг/хв.). Реабсорбція глюкози відбувається (як і її всмоктування) в кишечнику за допомогою поєданого перенесення йонів натрію і глюкози. У здорових осіб глюкоза не секретується в просвіт канальців нефрона. У сечі глюкоза з'являється при її вмісті в плазмі крові понад 10мМ.

Між прийомами їжі глюкоза надходить у кров з печінки, де утворюється за рахунок глікогенолізу (розпад глікогену до глюкози) і глюконеогенезу (утворення глюкози з амінокислот, лактату, глицеролу та пірувату). За рахунок незначної активності глюकोзо-6-фосфатази глюкоза не надходить у кров з м'язів.

У стані спокою вміст глюкози в плазмі крові становить 4,5–5,6мМ, а загальний вміст (для дорослої людини) – 60ммоль (10,8 г), що приблизно відповідає щогодинній витраті цього цукру. Відмічено, що

ні в ЦНС, ні в еритроцитах глюкоза не синтезується і не зберігається у вигляді глікогену, проте, в той же час є найважливішим джерелом енергії.

В проміжках споживання їжі переважають процеси глікогенолізу, глюконеогенезу та ліполізу. Навіть при нетривалому голодуванні (24–48 год.) розвивається зворотній стан, близький до цукрового діабету, – *голодний діабет* – при якому нейрони починають використовувати як джерело енергії кетонів тіла.

При фізичному навантаженні споживання глюкози підвищується у декілька разів. При цьому збільшуються глікогеноліз, ліполіз і глюконеогенез, що регулюються інсуліном, а також функціональними антагоністами інсуліну (глюкагон, катехоламіни, СТГ, кортизол).

Особливий вплив здійснює на глюкозу глюкагон, для якого основною клітиною-мішенню є печінка (гепатоцити). Глюкагон розглядають як антагоніст інсуліну; цей гормон стимулює процеси глікогенолізу та ліполізу, що призводить до швидкої мобілізації джерел енергії (глюкози та жирних кислот). Разом з тим, глюкагон володіє кетогенним ефектом, тобто стимулює утворення кетонів тіл. Мутації гену глюкагонового рецептора призводять до розвитку інсулін-незалежного цукрового діабету.

Глюкагон збільшує вміст глюкози у плазмі крові, за рахунок певних механізмів: стимуляції глікогенолізу (призводить до швидкого та вираженого розпаду глікогену та вивільненню глюкози у кров); пригніченню гліколізу (глюкагон інгібує ключові ферменти гліколізу в печінці, що призводить до збільшення вмісту глюкозо-6-фосфата в гепатоцитах, його дефосфорилювання та звільнення глюкози у кров); стимуляції глюконеогенезу (глюкагон посилює транспорт амінокислот із крові в гепатоцити, що призводить до збільшення вмісту глюкози в цитоплазмі клітин та її надходження в кров).

На гомеостаз в організмі глюкози впливають фізичні навантаження, які через гіпоталамічні центри (гіпоталамічний глюкостат) активують симпатoadреналову систему. В результаті зменшується викид інсуліну із В-клітин, збільшується секреція глюкагону із А-клітин, збільшується надходження у кров глюкози із печінки, посилюється ліполіз. Також спостерігається, викликане тирозином і трийодтироніном, збільшення споживання кисню мітохондріями.

На збільшення вмісту в плазмі крові глюкози впливає гормон росту: за рахунок посилення глікогенолізу в печінці, зменшення

чутливості м'язів і жирових клітин до інсуліну (в результаті зменшується поглинання ними глюкози), а також за рахунок стимуляції викиду глюкагона з А-клітин. Глюкокортикоїди стимулюють глікогеноліз і глюконеогенез, але пригнічують транспорт глюкози з крові в різні клітини.

Цукровий діабет є гетерогенним захворюванням. Але найбільше клінічне значення мають інсулінозалежний цукровий діабет типу I та інсулінонезалежний цукровий діабет типу II. Причини їх, механізми розвитку та клінічні особливості різні.

*Цукровий діабет типу I.* Недостатня секреція інсуліну призводить до розвитку гіперглікемії підвищеного вмісту глюкози в плазмі крові. Постійний дефіцит інсуліну є причиною розвитку генералізованого і важкого метаболічного захворювання з ураженням нирок (діабетична нефропатія), сітківки (діабетична ретинопатія), артеріальних судин (діабетична ангиопатія), периферичних нервів (діабетична невропатія) інсулінозалежного цукрового діабету (цукровий діабет типу I, починається захворювання переважно у молодому віці). Ця форма цукрового діабету розвивається в результаті аутоімунної деструкції В-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози і, значно рідше, внаслідок мутацій гена інсуліну і генів, що беруть участь в синтезі та секреції інсуліну. Постійний дефіцит інсуліну приводить до ряду наслідків: наприклад, в печінці утворюється значно більше, ніж у здорових осіб, глюкози і кетону, що, в першу чергу, позначається на функції нирок (розвивається осмотичний діурез). Оскільки, кетон є сильною органічною кислотою, то у хворих без лікування неминучий метаболічний кетоацидоз. Лікування цукрового діабету типу I – замісна терапія внутрішньовенним введенням препаратів інсуліну. В даний час застосовують препарати рекомбінантного (отриманого методами генної інженерії) інсуліну людини, що застосовується з 30-х років XX століття.

*Цукровий діабет типу II.* При цій формі цукрового діабету («діабет немолодих», розвивається переважно після 40 років життя, зустрічається в 10 разів частіше, ніж цукровий діабет типу I) В-клітини острівців *Лангерганса* не гинуть і продовжують синтезувати інсулін (звідси інша назва захворювання інсулін-незалежний цукровий діабет). При цій хворобі або спостерігається порушення секреції інсуліну (надмірний вміст цукру в крові не збільшує секрецію інсуліну), або спотворена реакція клітин-мішеней на інсулін (розвивається нечутливість, резистентність до інсуліну), або мають місце обидва фактори. Оскільки дефіцит інсуліну відсутній, то ймовірність розвитку метаболічного кетоацидозу низька. В більшості випадків лікування цукрового діабету типу II проводять за допомогою перорального прийому похідних сульфонілсечовини.

У розвинених країнах кількість хворих на цукровий діабет становить близько 4–5 % загальної популяції. З віком частота захворювання зростає, досягаючи в осіб віком понад 65 років 10–15%. Істинна захворюваність населення на цукровий діабет є значно вищою, оскільки співвідношення кількості зареєстрованих хворих та осіб із прихованим, а також недіагностованим діабетом становить 1:2,5:3. Так, за даними 2001р. кількість

хворих на цукровий діабет на земній кулі досягло 175 млн. (з них 18 млн. хворі на захворювання типу I, а 157 млн. – на захворювання типу II). За даними ВООЗ, кількість хворих на цукровий діабет значано зростає щороку (табл. 12).

Таблиця 12

**Прогноз захворюваності на цукровий діабет у світі (ВООЗ)**

Тип цукрового діабету	2000 р.	2010 р.	2030 р.
Тип I	18 млн.	24 млн.	40 млн.
Тип II	157 млн.	216 млн.	260 млн.
Усього	175 млн.	240 млн.	300 млн.

Гостроту проблеми цукрового діабету на сьогодні визначає не лише значне його поширення, але і надто швидкий розвиток ускладнень, які спричинюють інвалідність і смерть хворих. Порівняно з іншими захворюваннями, цукровий діабет характеризується найбільш ранньою інвалідизацією. Так, товариства сліпих на 60–85% формують хворі на цукровий діабет, близько 50% хворих на цукровий діабет типу I вмирає від хронічної ниркової недостатності. Серед таких хворих у 3–5 разів частіше, ніж у популяції населення того ж віку, діагностують інфаркт міокарда, у 2–3 рази – інсульт. Гангрена нижніх кінцівок трапляється в 200 разів частіше, 50–70% ампутацій нижніх кінцівок, не пов'язаних із травматизмом, припадає на хворих цукровим діабетом.

На поширення цукрового діабету впливає велика кількість факторів навколишнього середовища, особливості популяції (генетичні, демографічні), концентрація факторів ризику захворювання.

В Україні при загальній частоті 2,2% поширеність цукрового діабету по регіонах значно відрізняється і становить від 1,5% (Волинська область) до 2,5–3% (Донецька, Одеська, Харківська, Хмельницька, Черкаська, Чернівецька області).

Епідеміологічні дослідження виявили чітку різницю в поширеності в світі основних типів цукрового діабету. Частота випадків захворювання на цукровий діабет типу I істотно відрізняється від такої типу II. Найбільшу частоту цукрового діабету типу I спостерігають в Європі, де вона коливається від найвищої у Фінляндії (35,3 випадки на 100 тис. населення) до найнижчої в північних районах Греції (4,6 випадків на 100 тис. населення). Найбільшу різницю поширеності цукрового діабету типу I всередині однієї країни спостерігають в Італії.

В епідеміологічному огляді вчений К.Г. Альберті (1993) звернув увагу на глобальне поширення серед населення планети цукрового діабету типу II і на широкі варіації частоти цього типу серед різних держав, а також етнічних груп. За даними літературних джерел (1992), частота цукрового діабету типу II, встановлена за показниками глюкозо-толерантного тесту, у різних районах земної кулі становить від 1 до 34%. Досить високу частоту (34,1%)

спостерігають у північноамериканських індіців, зокрема в племені піма, а також серед корінного населення тихоокеанського острова Науру (24,3%).

Важливе значення у виникненні цукрового діабету має віковий фактор (табл. 13).

Таблиця 13

*Поширеність цукрового діабету в різних вікових групах*

Вікова група (років)	Поширеність цукрового діабету, %	Вікова група (років)	Поширеність цукрового діабету, %
До 17	0,12	45 - 54	6,02
18 - 24	0,89	55 - 62	10,74
25 - 34	1,86	65 - 74	16,68
35 - 44	3,15	Понад 75	14,33

**Кровообіг і венозний відтік.** Кровообіг підшлункової залози здійснюється за рахунок гілок верхньої і нижньої підшлунково-дванадцятипалої артерій і численних гілок селезінкової артерії, що йде по верхньому краю підшлункової залози. Внутрішньоорганні судини посилають внутрішньочасточкові артерії, які діляться до капілярів, що охоплюють у вигляді сіток секреторні відділи. У конструкції кровоносного русла острівців є особливість: різко виділяються синусоїдні капіляри, що тісно прилягають до епітеліальних острівцевих клітин. Вони досить широкі, а стінки їх забезпечені мікроотворами. Внутрішньоорганні артеріальні судини супроводжуються на всьому протязі однойменними венами, що несуть кров у систему ворітної вени.

**Лімфовідтік.** Лімфатична система підшлункової залози починається лімфатичними капілярами. Останні утворюють дрібнокоміркові тривимірні сітки, що оточують панкреатичні острівці і секреторні кінцеві відділи. Від цієї сітки лімфа збирається в лімфатичні судини, супроводжуючі в міжчасточковій сполучній тканині артерії і вени. Далі лімфа відтікає в підшлунково-селезінкові регіонарні лімфатичні вузли і частково в пілоричні і верхні брижові вузли.

**Іннервація.** Джерелом іннервації підшлункової залози є черевне (сонячне) і верхнє брижове сплетення, гілки яких занурюючись в залозу, утворюють переднє та заднє (сильніше) сплетення. Останні, у свою чергу, посилають по ходу кровоносних судин нервові гілочки до часточок і острівців залози. У складі нервів залози проходять чутливі, симпатичні і парасимпатичні волокна.

**Регуляція функції** екзокринної частини залози здійснюється блукаючим нервом, що містить нервові волокна, які збуджують і гальмують секрецію. Іннервація острівців Лангерганса відбувається відокремлено. Навколо кожного острівця утворюється поверхнєве сплетення, що забезпечує його іннервацію. Наявність нейроінсулярних комплексів в острівці свідчить про важливу роль вегетативної нервової системи в регуляції ендокринної функції залози. Подразнення блукаючого нерва підсилює секрецію острівцями інсуліну, а подразнення симпатичних нервових волокон знижує її.

**Вікові особливості.** У крові плода інсулін визначається на 12-му тижні, проте, до 7-го місяця його концентрація низька, в подальшому – різко підвищується та утримується до народження. У плода інсулін і глюкагон впливають на вуглеводний обмін. В-клітини реагують на рівень глюкози в крові плода в кінці періоду внутрішньоутробного розвитку. Інсулін спільно з гормоном росту регулює ростові процеси. Після народження концентрація інсуліну підвищується в періоди інтенсивного росту. Вміст глюкагону в підшлунковій залозі протягом внутрішньоутробного періоду досягає рівня дорослих.

У дітей перших двох місяців життя відносна кількість острівців Лангерганса більша, ніж в подальші періоди розвитку, та становить 6% маси всієї залози, в кінці першого року життя на їх частку припадає тільки 1–0,8%. Таке співвідношення ендокринної і екзокринної частин підшлункової залози зберігається до 40–50 років. До старості відносний об'єм острівкової частини залози досягає 2–3%. З віком змінюються розміри острівців: в період новонародженості – 50 мкм, від 10 до 50 років – 100–200 мкм, після 50 років розмір острівців зменшується.

Характерні вікові зміни спостерігаються у вмісті цинку, складової частини гормонів підшлункової залози. Гранули цинку в клітинах підшлункової залози з'являються вже на 6-му тижні ембріонального розвитку. У перші місяці після народження його вміст максимальний, і таким він зберігається протягом періоду зрілості. У старості кількість цинку в гормонах різко знижується.

Вікові зміни функціональної активності підшлункової залози пов'язані із зміною її структури. У дітей перших шести місяців життя інсуліну виділяється в два рази більше, ніж у дорослих. Після 40 років активність ендокринного апарату підшлункової залози спадає і відповідно до цього зменшується кількість гормону, що секретується. Так, в старості в залозі розростається сполучна тканина і збільшується кількість клітин, що синтезують глюкагон за рахунок зменшення



кількості клітин, що секретують інсулін. Зменшення секреції інсуліну з одночасним відносним збільшенням кількості глюкагону створює несприятливі умови для обміну вуглеводів і може послужити причиною розвитку в цьому віці цукрового діабету.

## **НАДНИРКОВІ ЗАЛОЗИ (СИНОНІМ: НАДНИРНИКИ)**

**Походження.** У людини надниркові залози починають формуватися в ранньому онтогенезі: зачатки кори наднирників вперше з'являються на початку 4-го тижня внутрішньоутробного розвитку. Вже у місячного ембріона маса надниркових залоз така ж як маса нирок, або й більша. В процесі ембріогенезу надниркова залоза виникає з двох закладок. У зародка 8 тижнів поблизу кореня дорсальної брижі і нирок, що розвиваються, формується кіркова речовина у вигляді потовщення мезодерми. Утворена з мезодермальних клітин і розташована між двома первинними нирками тканина названа інтерренальною. Вона дає початок кірковій речовині наднирникових залоз, з неї утворюються додаткові надниркові залози (інтерреналові тіла). Згодом, (у зародка 12–16 тижнів) з ембріонального симпатичного стовбура, відбувається міграція симпатохромафінних клітин, які вростаються в зачаток кіркової речовини наднирників, і утворюють мозкову речовину. Таким чином, кіркова речовина диференціюється з мезодерми (з ціломічного епітелію), а мозкова має ектодермальне походження – з ембріональних нервових клітин-хромаффінобластів. Протягом перших трьох років життя людини формується три зони кори надниркових залоз – клубочкова, пучкова та сітчаста.

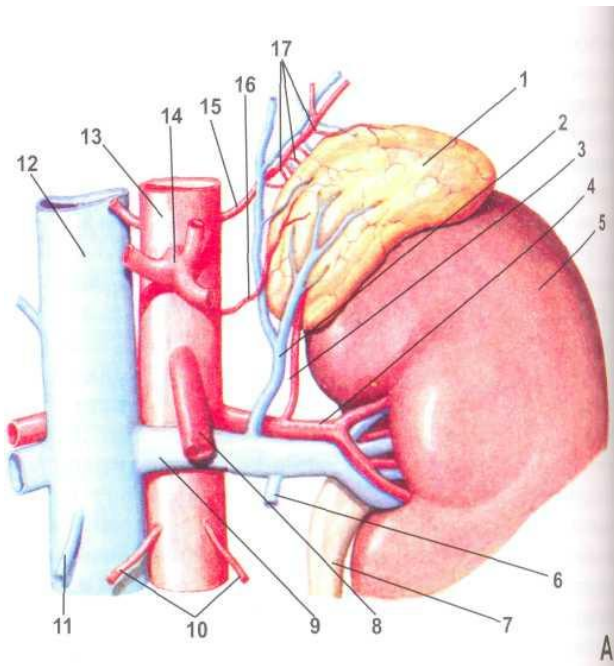
**Топографія.** Надниркова залоза – парний орган жовтуватокоричневого кольору, м'якої консистенції, розташований позаочеревинно, над верхнім кінцем відповідної нирки. Надниркова залоза розташовується на рівні 11–12 грудних хребців, причому права дещо нижче лівої. Задні поверхні наднирників прилягають до поперекової частини діафрагми, ниркові поверхні – до нирок. Синтопія передньої поверхні лівої та правої надниркових залоз різна. Правий наднирник передньою поверхнею прилягає до печінки і до дванадцятипалої кишки, а медіальним краєм торкається нижньої порожнистої вени. Ліва надниркова залоза передньою поверхнею прилягає до кардіальної частини шлунку, селезінки і хвоста

підшлункової залози, а медіальним краєм дотикається до аорти. Очеревина нерівномірно покриває обидві надниркові залози справа і зліва. Правий наднирник не покритий очеревиною і прилягає до задньої поверхні печінки; лівий, навпаки, здебільшого покритий вісцеральним листком очеревини. Надниркові залози мають загальні з ниркою оболонки – жирову капсулу і ниркову фасцію. Пухка жирова тканина сполучає надниркові залози з нирками.

**Анатомічна будова.** Права і ліва надниркові залози відрізняються за формою. Форма правого наднирника наближається до трикутної, лівого – більше нагадує півмісяць (рис. 41. А). У кожній з надниркових залоз розрізняють три поверхні: передню, (на ній видно ворота), задню і ниркову. Середні розміри наднирників: довжина 5см, ширина – 3–4 см, товщина близько 1см, загальна маса 10–20г, що залежить від статі та маси. Зовні надниркова залоза покрита тонкою сполучно-тканинною капсулою, від якої в середину проникають пучки пухкої сполучної тканини, з'єднаної численними тяжами з капсулою нирки.

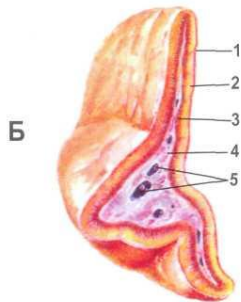
**Гістологічна будова.** Паренхіма наднирників на розрізі складається з двох самостійних, морфологічно різних утворень: *кори і мозкової речовини* (рис. 42 Б, В). *Кіркова речовина* – зовнішній шар, жовтуватого кольору, складає 80% загальної маси органу. Основу кіркової речовини складають епітеліальні тяжі (стовпи, орієнтовані вертикально до поверхні залози) та залозисті клітини, що входять до складу тяжів і значно відрізняються формою, величиною і положенням. Така будова дозволяє виділити в корі наднирників три зони: *клубочкову* (найтонша, розташовується поверхнево, відразу ж під капсулою), *пучкову* (розміщується вузькою смужкою під клубочковою зоною) та *сітчасту* (прилягає до мозкової речовини).

*Мозкова речовина* розташовується в центрі наднирників, різко відрізняючись від кіркової своїм червонувато-коричневим забарвленням. Вона представлена досить крупними клітинами округлої або багатокутної форми, які збираються в короткі тяжі або невеликі скупчення, розмежовані широкими венозними синусоїдами. Залозисті клітини мозкової речовини одержали назву хромафінних (завдяки своїй здатності забарвлюватися солями хрому в бурий колір).



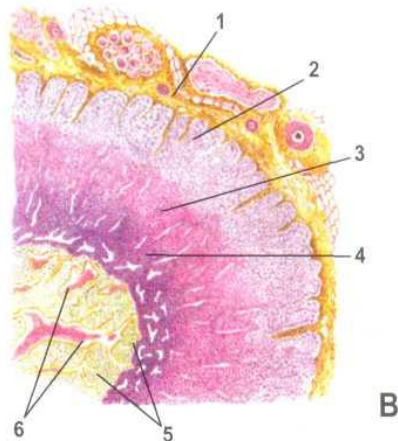
*А - розташування лівої надниркової залози.*

- 1 - ліва надниркова залоза;
- 2 - ліва надниркова вена;
- 3 - нижня надниркова артерія;
- 4 - ліва ниркова артерія;
- 5 - ліва нирка;
- 6 - ліва яєчкова артерія;
- 7 - лівий сечовід;
- 8 - верхня брижова артерія;
- 9 - ниркова вена;
- 10 - яєчкові артерії;
- 11 - права яєчкова вена;
- 12 - нижня порожниста вена;
- 13 - аорта;
- 14 - черевний стовбур;
- 15 - нижня діафрагмова артерія;
- 16 - середня надниркова артерія;
- 17 - верхні надниркові артерії.



*Б - розріз надниркової залози.*

- 1 - капсула;
- 2 - клубочкова і пучкова зона кори;
- 3 - сітчаста зона;
- 4 - мозкова речовина;
- 5 - центральні вени.



*В - мікроскопічна будова надниркової залози*

- 1 - волокниста капсула надниркової залози;
- 2 - клубочкова зона;
- 3 - пучкова зона;
- 4 - сітчаста зона;
- 5 - мозкова речовина;
- 6 - синусоїдний капіляр.

*Рис. 41. Надниркова залоза*

**Функція.** За різноманітністю гормонів, що виробляються корою надниркових залоз і широкому спектру їх дії, наднирники не можна порівняти з жодною із залоз внутрішньої секреції (рис. 42).

Відповідно до будови, надниркова залоза поєднує в собі функцію двох залоз.

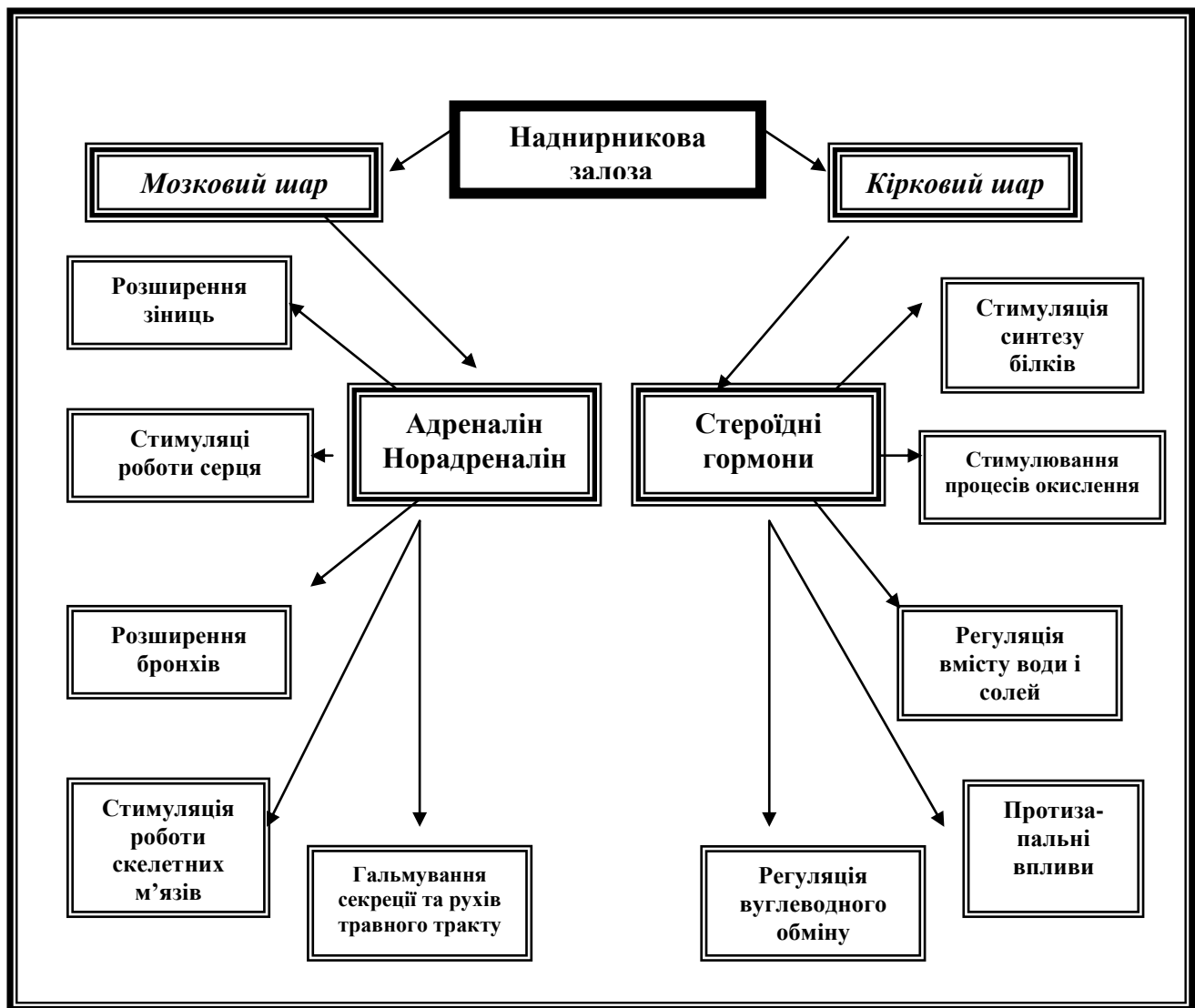


Рис. 42. Гормони надниркових залоз та їх функції

Гормони мозкової речовини надниркових залоз *адреналін* і *норадреналін* є похідними амінокислоти тирозину. Адреналін, норадреналін і їх попередник дофамін об'єднуються під назвою "*катехоламіни*". Вони утворюються не тільки у хромафінних клітинах мозкового шару надниркових залоз, а і в симпатичних нервових закінченнях, де служать медіаторами. Норадреналін функціонує у синапсах постгангліонарних волокон нервової системи і у різних відділах ЦНС. Дофамін і адреналін – медіатори ЦНС.

Синтез катехоламінів регулюється за принципом негативного зворотнього зв'язку. Норадреналін гальмує активність тирозингідроксилази, адреналін-метилтрансферази. У хромафінних клітинах мозкової речовини надниркових залоз адреналін і норадреналін накопичуються в секреторних гранулах. Їх синтез і вивільнення у кров шляхом екзоцитозу регулюються нервовими

центрами, розміщеними в гіпоталамусі. Збудження симпатичної нервової системи стимулює секрецію катехоламінів, причому спочатку більше вивільняється адреналіну, а при тривалій стимуляції – норадреналіну. Надниркові залози людини містять в нормі адреналіну в 3–10 разів більше, ніж норадреналіну, а концентрація в крові норадреналіну – 5,2 нмоль/л, адреналіну – 1,9 нмоль/л, що зумовлено частковим надходженням норадреналіну в кров із синапсів при стимуляції симпатичних нервів. Вміст катехоламінів у крові зростає дуже швидко (майже у 1000 разів під час стресових реакцій). Із сечею за добу виділяється 11–76 нмоль адреналіну і 47–236 нмоль норадреналіну.

Інактивація гормонів відбувається, головним чином, у печінці трьома шляхами: 1 – метилювання гідроксильної групи у положенні 3 катехол-0-метилтрансферазою; 2 – окиснювальне дезамінування моноаміноксидазою; 3 – кон'югація з глюкуроною і сірчаною кислотами по 4-оксигрупі. Суміш продуктів інактивації катехоламінів виводиться з сечею і жовчею.

Гормони мозкової речовини надниркових залоз проявляють різноманітні ефекти на організм, які реалізують через взаємодію їх з рецепторами типів  $\alpha$  і  $\beta$ . Адренорецептори за структурою є глікопротеїнами, синтез яких продукується різними генами. Взаємодія адреналіну з  $\beta$ -адренорецепторами плазматичної мембрани організму активує аденілатциклазу, запускаючи через цАМФ і протеїнкінази каскадний механізм фосфорилювання специфічних білків, зокрема ферментів, що зумовлює клітинну відповідь. Зв'язування адреналіну з  $\alpha_2$ -рецептором призводить до зменшення в клітині цАМФ. При взаємодії катехоламінів з  $\alpha_1$ -рецептором внутрішньоклітинним посередником виступає не цАМФ, а продукти гідролізу фосфатидилінозиту й іони  $\text{Ca}^{2+}$ .

Через аденілатциклазну систему адреналін активує глікогенфосфорилазу печінки і м'язів, триацилгліцеринліпазу жирової тканини, інактивує глікогенсинтетазу. Розпад глікогену печінки забезпечує підвищення рівня глюкози в крові, а розпад жирів у жировій тканині – концентрації жирних кислот. Таким чином, мобілізуються субстрати для використання скелетними м'язами і міокардом для роботи у стресових ситуаціях. У м'язових клітинах розпадається як депонований глікоген, так і глюкоза, що надходить з крові, з утворенням молочної кислоти. Саме каскадний механізм дії адреналіну забезпечує швидке включення процесів, які постачають енергію. Дія

адреналіну на обмін вуглеводів і ліпідів супроводжується збільшенням на 20-40% споживання кисню і ще більше – утворення  $\text{CO}_2$ , в результаті чого зростає дихальний коефіцієнт. Норадреналін має порівняно невеликий вплив на розпад глікогену і споживання кисню, а ліполіз стимулює, як адреналін.

Адреналін підвищує артеріальний тиск як звуженням периферичних судин, так і збільшенням частоти серцевих скорочень. Коронарні судини серця, судини мозку і скелетних м'язів при дії адреналіну, як правило, розширюються. Адреналін розширює зіниці, викликає скорочення гладеньких м'язів, гальмує моторику шлунково-кишкового тракту, розширює бронхи. Механізм такої гіперглікемії пов'язаний із мобілізацією резервів глікогену. Адреналін сприяє також збільшенню м'язевої сили. Його можна характеризувати як гормон, що мобілізує організм до негайної реакції на зміну в зовнішньому середовищі.

Різноманітні ефекти адреналіну і норадреналіну на системи організму реалізуються через взаємодію їх з різними адренорецепторами.

*Кіркова речовина* наднирників – життєво необхідне утворення. В даний час виділено більше 30 гормонів кіркової речовини, об'єднаних під загальною назвою *кортикостероїди*, основна функція яких – регуляція метаболічних процесів у всьому організмі. Особливістю хімічної будови кортикостероїдів є те, що вони містять 21 вуглецевий атом ( $\text{C}_{21}$ -стероїди), відрізняючись цим від андрогенів і естрогенів.

Виходячи з особливостей фізіологічної дії гормонів кори надниркових залоз на організм, їх поділяють на три групи, кожна з яких виробляється в певній зоні кори:

- 1) *Глюкокортикоїди* – кортизол і кортизон – синтезуються, головним чином, у пучковій зоні кори надниркових залоз; впливають на обмін органічних речовин.
- 2) *Мінералокортикоїди* – альдостерон і дезоксикортикостерон – синтезуються у клубочковій зоні наднирників; впливають на водно-сольовий обмін.
- 3) *Статеві гормони* – андрогени, естроген, прогестерон – синтезуються в сітчастій зоні; у дітей впливають на розвиток статевих органів, у дорослих – визначають статеву поведінку.

У людини кірковий шар надниркових залоз секретує в нормі за добу 20–30мг кортизолу, 2–4мг кортикостерону, 300–400мкг альдостерону.

Кортикостероїди транспортуються кров'ю, зв'язуючись із білками: кортизол – із специфічним  $\alpha_1$ -глобуліном, транскортином, а альдостерон – з альбуміном. У вільній формі переноситься приблизно 6% кортизолу і 50% альдостерону.

Метаболізм кортикостероїдів відбувається, в основному, в печінці. Більша частина кортизолу і альдостерону відновлюється до тетрагідропохідних, які утворюють кон'югати із глюкуроною кислотою, рідше – з сірчаною; ці продукти метаболізму неактивні і виводяться з сечею. Невелика частина кортикостероїдів (5–10%) окиснюється по  $C_{17}$  з відщепленням бічного ланцюга, утворюючи 17-кетостероїди, які також виділяються із сечею. Із  $C_{21}$ -кортикостероїдів утворюються 11-окси-17-кетостероїди, а з  $C_{19}$ -андрогенів – 11-дезоксиде-17-кетостероїди. Добова екскреція 17-кетостероїдів складає 10-25 мг у чоловіків і 5-15 мг у жінок. Визначення їх має клінічне значення.

*Глюкокортикоїди.* Мішенями для дії глюкокортикоїдів є більшість органів і тканин, зокрема печінка, м'язи, нирки, кістки, шкіра, жирова та лімфоїдна тканини. Прямо або опосередковано глюкокортикоїди регулюють більшість фізіологічних і біохімічних процесів. В одних тканинах вони стимулюють процеси катаболізму, в інших – процеси анаболізму. Вважають, що і катаболічні, і анаболічні реакції зумовлюються впливом глюкокортикоїдів на транскрипцію генів. Як і всі стероїдні гормони, кортикостероїди легко проходять через плазматичну мембрану клітин-мішеней у цитоплазму, де з'єднуються із специфічними білками-рецепторами. Розрізняють рецептори глюкокортикоїдів типу I і II. Гормон-рецепторний комплекс проникає у ядро, де зв'язується з певними ділянками ДНК та індукує транскрипцію певних генів. Зокрема, показано накопичення під дією глюкокортикоїдів мРНК таких білків: у печінці – тирозинамінотрансферази, триптофаноксигенази, фосфоенолпіруваткарбоксікінази, серин-треонін-дегідратази, рибосомальних білків, у гіпофізі – прогормону росту.

Перші 4 білки-ферменти беруть участь у глюконеогенезі з амінокислот. Вміст їх у гепатоцитах підвищується у декілька разів. Разом з тим, глюкокортикоїди сильно гальмують синтез білків у скелетних м'язах, сполучній тканині і шкірі (протеогліканів і колагену), лімфоїдній тканині, а також підвищують катаболізм білків у цих тканинах. Амінокислоти виходять у кров і використовуються в печінці й нирках для глюконеогенезу, а також для синтезу ферментів у печінці. В результаті стимуляції глюконеогенезу глюкокортикоїди збільшують

концентрацію глюкози в крові і синтез глікогену в печінці. Крім того, глюкокортикоїди зменшують використання глюкози у периферичних тканинах (скелетних м'язах, жировій і лімфоїдній тканинах). При високому рівні глюкокортикоїдів значне підвищення глюконеогенезу і зниження утилізації глюкози клітинами призводять до розвитку стану, який називається стероїдним (адреналовим) діабетом: гіперглікемії, глюкозурії, кетонемії, діабетичного типу кривої при цукровому навантаженні.

Із гальмуванням утилізації глюкози зв'язана ліпідомобілізуюча дія глюкокортикоїдів. Вони підвищують реакцію жирових клітин на ліполітичні гормони, збільшують вміст вільних жирних кислот у плазмі і покращують утилізацію їх клітинами, стимулюють утворення кетонових тіл. У печінці, на відміну від жирової тканини, глюкокортикоїди збільшують синтез жирів.

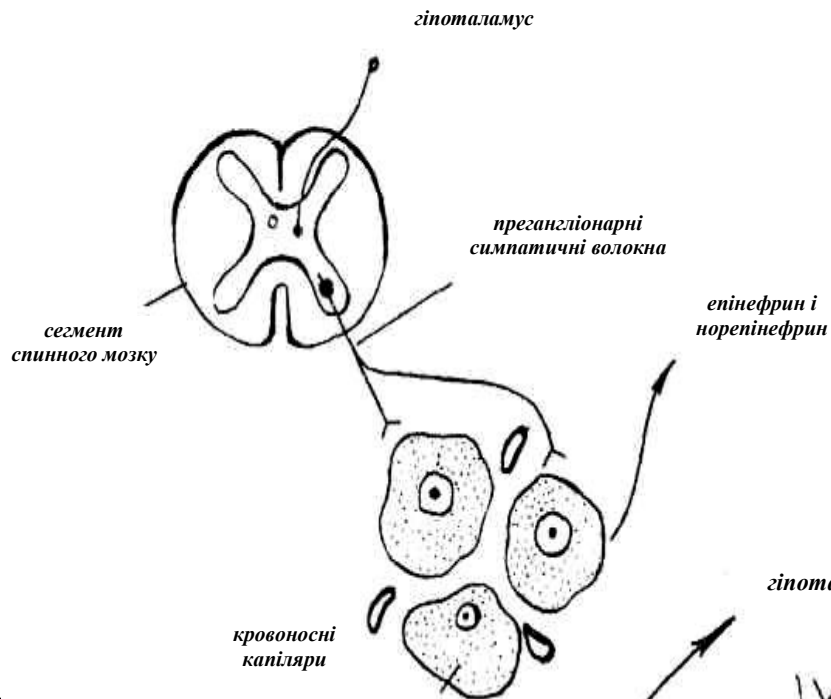
Секреція корою надниркових залоз глюкокортикоїдів істотно зростає під впливом різних стресових факторів, що запускають стереотипну реакцію: кортиколіберин→кортикотропін→кортизол (див. рис. 5).

Глюкокортикоїди викликають швидку мобілізацію із клітин депо амінокислот і жирних кислот, які використовуються для отримання енергії і синтезу інших сполук (глюкози, можливо пуринів, піримідинів, креатину), необхідних для різних тканин організму. Клітини печінки використовують звільнені з інших тканин амінокислоти для синтезу нових білків (ферментів печінки і білків плазми крові). Встановлено, що кортизол не стимулює катаболізм основних функціональних білків поза печінкових тканин, поки не будуть використані майже всі інші, лабільні, білки. Таким чином, гормони кори надниркових залоз, як і гормони мозкового шару наднирників, забезпечують посилення захисних реакцій організму в стресових ситуаціях (рис. 43).

Крім дії глюкокортикоїдів у фізіологічній концентрації, вивчаються ефекти глюкокортикоїдів у фармакологічних дозах, зокрема їх протизапальна й антиалергічна дія. У 1980-х рр. встановлено молекулярний механізм протизапальної дії глюкокортикоїдів. Доведено, що глюкокортикоїди різко збільшують синтез і секрецію клітинами різних типів специфічних білків, ліпопротеїнів, що називаються ліпокортинами. Останні пригнічують активність ферменту фосфоліпази  $A_2$ , що каталізує звільнення з мембранних фосфоліпідів арахідонової кислоти, і тим самим зменшують доступність арахідонової кислоти для синтезу простагландинів і лейкотрієнів, які діють на всіх



А.



Б.

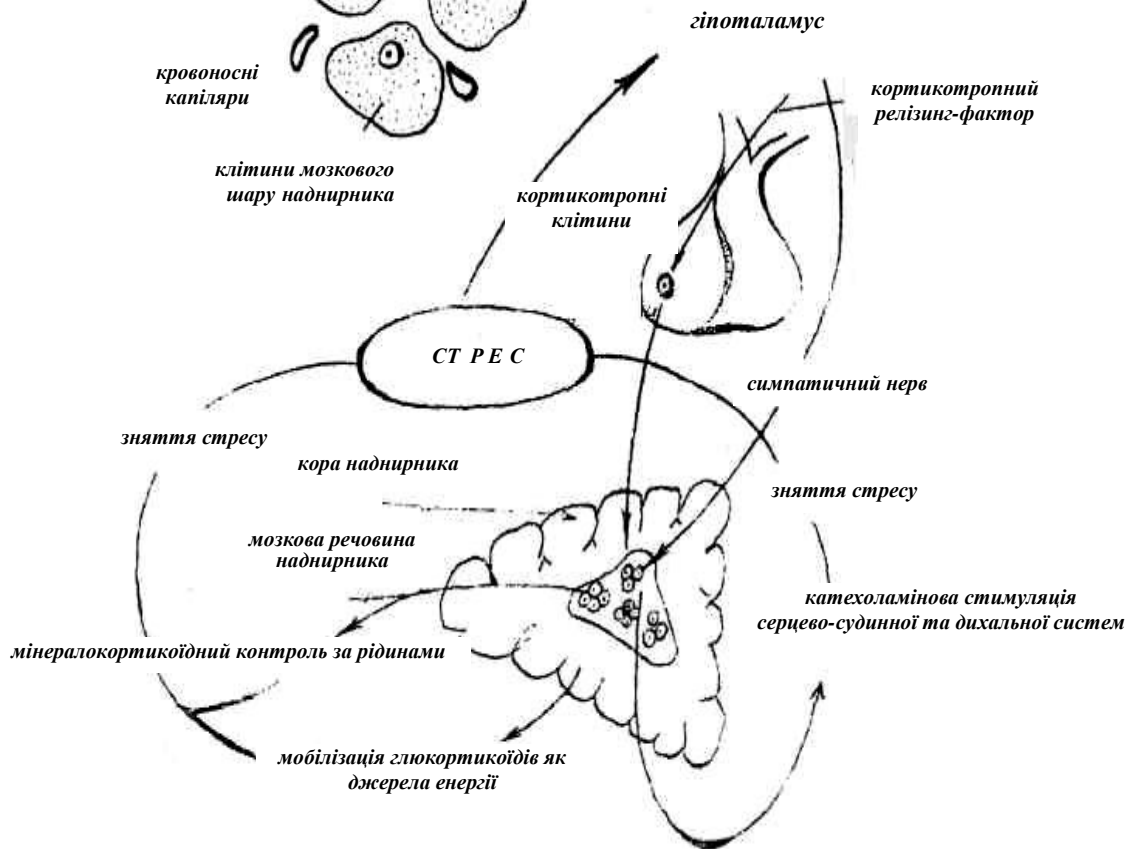


Рис. 43. А. Контроль за виділенням катехоламінів в мозковому шарі наднирників.  
Б. Участь кори і мозкового шару наднирників у стресі.

етапах процесу запалення. При дії кортизолу спостерігаються також стабілізація мембран лізосом і зменшення вивільнення лізосомальних ферментів, зниження проникності капілярів і переходу плазми в тканини, зменшення міграції лейкоцитів до місця запалення, пригнічення імунної системи, особливо Т-клітин, що знижує реакції тканин. Глюкокортикоїди та їх синтетичні аналоги з успіхом використовуються у клінічній практиці як протизапальні препарати, а також при лікуванні важких алергічних станів і, разом з імуносупресорами, для профілактики відторгнення трансплантатів (табл. 14).

*Мінералокортикоїди.* Головним мінералокортикоїдом у людини є *альдостерон*. Клітинний механізм дії альдостерону, як і інших стероїдів, реалізується на рівні ядра. Альдостерон практично не зв'язується з білками плазми крові, з цієї причини час його циркуляції в крові (час напіврозпаду) не перевищує 15 хвилин. Його нормальна концентрація в крові близько 6нг на 100мл; руйнується печінкою, де він трансформується в тетрагідроальдостерон-3-глюкуронід, який екскретується нирками.

Рецептором альдостерону є внутріклітинний (ядерний) поліпептид, що зв'язує альдостерон і активує транскрипцію генів, в першу чергу генів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ - АТФази і поєданого трансмембранного переносника  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  і  $\text{Cl}^-$ . Рецептори альдостерону виявлені в епітеліальних клітинах ниркових каналців, слинних і потових залозах.

Секреція альдостерону контролюється трьома механізмами, головним з яких є концентрація калію в сироватці крові та активність ренін-ангіотензинової системи. Синтез і секрецію альдостерону стимулюють ангіотензин II, КТГ, простагландин E, висока концентрація  $\text{K}^+$  і низька концентрація  $\text{Na}^+$ , гальмують дофамін і натрійуретичний фактор передсердя.

Мінералокортикоїди стимулюють збільшення реабсорбції  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  і  $\text{HCO}_3^-$  дистальними каналцями нирок і, одночасно, екскрецію  $\text{K}^+$ . Затримка  $\text{Na}^+$  і втрата  $\text{K}^+$  під дією альдостерону мають місце також у слинних і потових залозах, слизовій оболонці дистальних відділів товстого кишечника. Як і інші стероїдні гормони, альдостерон стимулює синтез у клітинах-мішенях невеликої кількості мРНК і, відповідно, білків. Ймовірно, деякі з цих білків сприяють перебудові мембрани і підвищенню ефективності роботи мембранних переносників  $\text{Na}^+$  (пермеази).

**Основні функції глюкокортикоїдів**

<b>Тканина/функція</b>	<b>Ефект глюкокортикоїдів</b>
<b>Печінка, продукція глюкози</b>	Підвищують глюконеогенез як безпосередньо, так і посилюючи ефекти інших глюконеогенних гормонів. Підвищують доступність субстратів глюконеогенезу.
<b>Периферичний метаболізм глюкози</b>	Зменшують захоплення глюкози м'язовою та жировою тканинами.
<b>Жирова тканина</b>	Посилюють ліполіз і вивільнення гліцерину та вільних жирних кислот.
<b>Сполучна тканина</b>	Надлишок пригнічує активність фібробластів.
<b>Кісткова тканина</b>	Надлишок пригнічує утворення кісткової тканини, знижує синтез колагену, білка та рівень гіалуронідази.
<b>Метаболізм кальцію</b>	Надлишок зменшує всмоктування кальцію в травному тракті з розвитком вторинного гіперпаратирозу, підвищує екскрецію кальцію з сечею.
<b>Ріст</b>	Необхідні для нормального росту. Надлишок пригнічує процес росту в дітей (знижує кількість соматотропіну, соматомедину).
<b>Клітини крові</b>	Надлишок призводить до підвищення кількості циркулюючих гранулоцитів, збільшує їх вивільнення з кісткового мозку та час напіврозпаду, зменшує вихід із судинного русла та міграцію клітин запалення. Надлишок призводить до зменшення кількості лімфоцитів, еозинофілів і моноцитів у периферичній крові.
<b>Імунологічні ефекти</b>	Надлишок ослаблює процесинг антигенів, знижує синтез антитіл і порушує вивільнення ефекторних молекул.
<b>Серцево-судинна система</b>	Підтримує серцевий викид і судинний тонус, посилює ефект вазоконстрикторів.
<b>Нирки</b>	Підтримує швидкість клубочкової фільтрації. Надлишок зумовлює гіпокаліємію.
<b>Гонади</b>	Надлишок пригнічує функцію гонад за рахунок пригнічення секреції гонадотропінів.

Альдостерон індукує також синтез мітохондріальних ферментів, що забезпечує енергією посилений транспорт  $\text{Na}^+$ , і  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази, яка відкачує іони натрію з епітеліальних клітин каналця в міжклітинну рідину. Таким чином, ефект альдостерону не проявляється негайно, а через певний час, досягаючи максимуму через декілька годин. Секреція іонів  $\text{K}^+$  в дистальних каналцях здійснюється шляхом обміну на іони натрію. Затримка  $\text{Na}^+$  збільшує затримку води і, таким чином, відновлює об'єм позаклітинної рідини. Відзначимо, що при цьому концентрація іонів в міжклітинній рідині зміниться дуже мало.

Альдостерон об'єднують в єдину систему з реніном і ангіотензином. Ця система нагадує систему гіпофіз-периферична залоза, оскільки ангіотензин проявляє тропну дію на клітини

клубочкової залози кори надниркових залоз, так само, як АКТГ регулює активність клітин пучкової зони. Ренін – це фермент, який утворюється в юкстагломерулярних клітинах нирок у відповідь на зниження артеріального тиску чи об'єму крові. У плазмі крові він діє на ангіотензиноген – білок, який секретується печінкою. Ренін гідролізує один пептидний зв'язок у молекулі ангіотензиногену, при цьому відщеплюється пептид із 10 амінокислотних залишків – ангіотензин I (неактивний). Потім фермент карбоксипептидилпептидаза, що знаходиться переважно в легенях, а також і в інших частинах судинного русла, відщеплює від ангіотензину I дві амінокислоти з утворенням ангіотензину II. Цей октапептид є однією з найбільш активних судиннозвужуючих речовин: діє сильніше на гладеньку мускулатуру артерій і артеріол, ніж вен. Одночасно ангіотензин II стимулює синтез і секрецію альдостерону та спричиняє відчуття спраги. Судиннозвужуючий вплив ангіотензину на артеріоли і затримка  $\text{Na}^+$  та води альдостероном у кінцевому результаті відновлюють артеріальний тиск і об'єм рідини в організмі до вихідного рівня. Таким чином, перестають діяти стимули, що спонукали виділення реніну. Крім того, секреція реніну гальмується за механізмом зворотного зв'язку альдостероном і ангіотензином II. Неадекватно висока продукція і секреція реніну призводить до ниркової гіпертонії.

Фізіологічними антагоністами ангіотензину є натрійуретичні гормони пептидної природи, що синтезуються в передсерді (тип А), мозку (тип В), багатьох тканинах (тип С). Ці пептиди пригнічують секрецію альдостерону і реабсорбцію іонів  $\text{Na}^+$ , стимулюють діурез, розширюють судини, знижують артеріальний тиск. Рецептором натрійуретичного гормону служить гуанілатциклаза плазматичної мембрани клітин-мішеней. Зв'язування гормону зумовлює активацію ферменту, синтез цГМФ, що опосередковує клітинну відповідь.

*Статеві гормони* кори наднирників утворюються в клітинах ретикулярної зони. Кора надниркових залоз виробляє андрогенні стероїди: дегідроепіандростерон, його сульфат та андростендіон. Усі ці сполуки – слабкі андрогени, але в периферійних тканинах можуть перетворюватися на сильний андроген – тестостерон. Крім цього, у печінці та жировій тканині з андрогенів надниркових залоз утворюється естрогенна сполука – естрон. Крім кортикотропіну, що стимулює вироблення андрогенів у надниркових залозах, існують й інші регулюючі фактори (особливо в пубертатний період). Внесок андрогенів надниркових залоз у загальний андрогеновий пул

дорослого чоловіка незначний порівняно з андрогенними ефектами тестостерону, що виробляється в яєчках, на відміну від дорослих жінок, в яких кора надниркових залоз є основним джерелом андрогенів. Статеві гормони мають велике значення для розвитку статевої системи в дитячому віці, коли ще відсутня ендокринна функція статевих залоз.

**Гіпо- і гіперфункція.** Гіпофункція наднирників може бути первинною (ураження кори надниркових залоз – хвороба Аддісона, бронзова хвороба) або вторинною (ураження гіпофіза). Якщо ушкоджена значна частина кори надниркових залоз (інфекційним чи автоімунним процесами), то інтенсивніше порушуються функції, пов'язані з альдостероном, ніж глюкокортикоїдами. Відзначаються втрата натрію з сечею і затримка калію, дегідратація організму, гіпотонія і порушення периферичного кровообігу, ацидоз.

Гіперкаліємія і гіпонатріємія зумовлюють м'язеву слабкість, брадикардію, аритмію. При недостатньому харчуванні спостерігаються гіпоглікемія, зниження вмісту глікогену в тканинах, зниження азоту в сечі. Типовою ознакою є гіперпігментація шкіри через меланоцитстимулювальну дію АКТГ. При хворобі Аддісона має місце висока чутливість організму до шкідливої дії різних факторів (інфекційних збудників, хімічних речовин, фізичних травм тощо).

Зустрічаються генетичні порушення функції кори надниркових залоз, коли не синтезуються ферменти, необхідні для нормального утворення кортикостероїдів.

Гіперфункція залози також може бути первинною чи вторинною. При пухлинах кори надниркових залоз наслідки залежать від природи кортикостероїду, що переважно секретується у надлишковій кількості (кортизол, альдостерон чи андрогенні стероїди). Якщо здебільшого секретується кортизол, то розвивається синдром Іценко-Кушинга. Характерними ознаками хвороби є слабкість м'язів, остеопороз, атрофія шкіри, погане загоювання ран, пригнічення імунітету. Клінічні симптоми зумовлюються зниженням синтезу білків і підвищеним їх розпадом, посиленням глюконеогенезу. Гіперглікемія зумовлює підвищене виділення підшлунковою залозою інсуліну, який спричиняє відкладання жиру у верхній частині тіла, зокрема на лиці (місяцеподібне лице). В той же час із нижньої частини тіла жир мобілізується. На шкірі живота з'являються синьо-багряні смуги розтягу. Через слабку мінералокортикоїдну дію кортизолу у хворих розвивається підвищений тиск.

Внаслідок пухлин гіпофіза, а також іншої локалізації з підвищеною продукцією АКТГ теж розвиваються подібні симптоми, але менш виражені, оскільки АКТГ стимулює утворення в корі надниркових залоз не тільки глюкокортикоїдів, а й андрогенів. Останні мають анаболічний вплив, що протидіє розпаду білків, викликаному глюкокортикоїдами.

Гіперсекреція андрогенів зумовлює появу в жінок чоловічих ознак (вірилізм), а в хлопчиків – ранній статевий розвиток. Цей же стан може спостерігатись при гіперплазії клітин кори надниркових залоз, що продукують андрогени. Спадкові дефекти ферментів, що беруть участь у синтезі глюко- і мінералокортикоїдів, призводять до накопичення проміжних продуктів синтезу, із яких можуть утворюватися андрогени. Таким чином, надлишковий синтез андрогенів корою надниркових залоз зумовлюється різними причинами.

Пухлини кори надниркових залоз можуть секретувати і надлишок альдостерону (первинний гіперальдостеронізм, синдром Конна). Підвищена продукція альдостерону супроводжується затримкою натрію і виведенням калію, тенденцією до набряків і гіпертонії, зниженою м'язовою силою, майже повним зникненням активності реніну в плазмі. Гіпокаліємія спричиняє зниження чутливості дистального відділу ниркових каналців до вазопресину, у зв'язку з чим розвивається поліурія. Вторинний гіперальдостеронізм супроводжує захворювання, для яких характерні набряки (цироз печінки, серцева недостатність).

**Кровообіг і венозний відтік.** У процесі еволюції в надниркових залозах, що складаються з інтерренальної і адреналової тканин, утворилася своєрідна судинна система. Характерним є те, що надниркова залоза зберігає тип кровообігу властивий більшості внутрішніх органів, але має одну особливість: притік крові здійснюється по численних артеріях, а відтік – через центральну вену. Кровообіг надниркових залоз здійснюється за рахунок трьох пар наднирковозалозних артерій: верхньої (від нижньої діафрагмальної артерії), середньої (від черевної аорти) і нижньої (від ниркової артерії). Пронизуючи капсулу наднирників, артерії широко анастомозують між собою, дають початок інтраорганним судинам і поділяються на судини кіркової і мозкової речовин. Артерії кіркової речовини закінчуються капілярами, артерії мозкової речовини пронизують кору без галужень і розпадаються на синусоїдальні капіляри лише в мозковій речовині. У цьому і полягає певна відособленість в конструкції кровоносного русла

кіркової та мозкової речовин. Відтік крові від наднирників здійснюється в центральну вену. Спочатку ця вена збирає кров від численних синусоїдальних капілярів мозкової речовини, а лише потім у вигляді магістрального стовбура прямує до воріт наднирників. У правому наднирнику центральна вена впадає в нижню порожнисту вену, а в лівому – в ліву ниркову вену. З наднирників (особливо лівого) виходять численні дрібні вени, що впадають в притоки ворітної вени.

**Лімфовідтік.** Лімфатичні судини прямують до лімфатичних вузлів, що лежать біля аорти і нижньої порожнистої вени.

**Іннервація** наднирників здійснюється симпатичними волокнами, що виходять із сонячного сплетення; це, в основному, – прегангліонарні волокна, що йдуть до мозкової речовини. До наднирників підходять також волокна блукаючого нерва.

**Регуляція синтезу і секреції гормонів наднирників.** Як вказувалось вище, синтез гормонів мозкового шару наднирників регулюється за принципом негативного зворотнього зв'язку. Синтез і вивільнення катехоламінів у кров шляхом екзоцитозу регулюються нервовими центрами, розміщеними в гіпоталамусі. Збудження симпатичної нервової системи стимулює секрецію катехоламінів: на початкових етапах в більшій кількості вивільняється адреналіну, а при тривалій стимуляції – норадреналіну.

Секреторна активність кіркового шару надниркових залоз регулюється гіпоталамусом і гіпофізом. У відповідь на різні неспецифічні стимули (стресові фактори) гіпоталамус виділяє кортиколіберин, який у передній частині гіпофіза стимулює вивільнення у кров АКТГ. У свою чергу кортикотропін стимулює активність клітин пучкової зони кори надниркових залоз, продукцію і секрецію ними глюкокортикоїдів.

Останні, діючи на гіпоталамус чи гіпофіз, регулюють за принципом зворотного зв'язку швидкість своєї секреції. Зв'язування кортикотропіну з рецепторами плазматичної мембрани клітин кори надниркових залоз запускає через систему аденілатциклаза-цАМФ-протеїнкінази такі процеси у клітинах:

- 1) активацію холестеролестерази і гідроліз ефірів холестерину, які депоновані в ліпідних включеннях клітин;
- 2) стимуляцію надходження у клітини ліпопротеїдів низької густини (ЛНГ) і поповнення, таким чином, вмісту холестерину;
- 3) стимуляцію транспорту в клітини глюкози та її утилізації різними шляхами: гліколітичним – для забезпечення енергією процесів

біосинтезу; пентозофосфатним – для утворення НАДФН, який використовується в реакціях гідроксилування при синтезі кортикостероїдів;

4) стимуляцію синтезу ферментів, які каталізують реакції утворення кортикостероїдів із холестерину, зокрема цитохромів Р-450 систем гідроксилування.

При тривалій дії АКТГ на клітини надниркових залоз спостерігаються гіпертрофія та проліферація клітин залоз. Продукція і секреція клітинами клубочкової зони альдостерону тільки частково залежать від дії АКТГ. На секрецію альдостерону впливають також ренін-ангіотензинова система, гормон росту, концентрація у плазмі та тканинній рідині іонів калію і натрію.

**Вікові особливості наднирників.** У 8-тижневого зародка в наднирниках виробляються попередники прогестерону та естрогену, синтез кортизолу починається в другій половині внутріутробного періоду; на 5-му міс. наднирники чутливі до АКТГ. Утворення мінералокортикоїдів починається на 4-му місяці внутріутробного розвитку, їх концентрація в крові постійно підвищується.

У новонародженого маса наднирників становить близько 7 г, до 6-ти місяців вона дещо зменшується, після чого починає збільшуватися до 30 років. Темпи росту наднирників неоднакові в різні вікові періоди: особливо різке їх збільшення спостерігається в 6–8 місяців і в 2–4 роки. Співвідношення маси наднирників до маси всього тіла у новонароджених становить 0,3%, у дорослих – 0,03%.

Структура наднирників, характерна для ембріонального періоду, змінюється після народження дитини. У постнатальний період центральна частина кіркової речовини перероджується і заміщається тканиною, відновлення якої проходить від периферії до центру. На межі кіркової та мозкової речовини наднирників з'являється тонка сполучнотканинна мембрана. В 1 рік остаточно сформованими є клубочкова, пучкова і сітчаста зони кори наднирників: найпершою формується пучкова зона (зберігає свою високу функціональну активність до старості), далі клубочкова (досягає максимального розвитку в період статевого дозрівання) та сітчаста.

Про кількість гормонів кори наднирників свідчить вміст стероїдів, що виводяться з сечею: у новонароджених за добу виділяється менше 1мг стероїдів, в 12 років – 5мг, в період статевого дозрівання – 14мг. Після 30 років кількість гормонів кори наднирників починає зменшуватися.



Після народження функція кори наднирникових залоз змінюється. З 10-го дня підвищується продукція кортикостероїдів: до 2-го тижня їх утворюється у такій же кількості, як у дорослих (на одиницю поверхні тіла), на 3-му тижні встановлюється добовий ритм секреції. До трьох років секреція кортикостероїдів посилюється, а потім встановлюється на рівні нижче дорослих. До 11–12 років цей показник майже однаковий для хлопчиків і дівчаток, в пубертатному віці значно збільшується секреція статевих залоз і з'являються статеві відмінності.

З перших днів після народження наднирники беруть участь в адаптивних реакціях на стрес, проте гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система маленьких дітей має менші резервні можливості, ніж у дорослих, тому можливість адаптації у них невелика, легко відбувається виснаження. Це може бути пов'язано з недостатнім виділенням гіпофізом АКТГ.

Для мозкової речовини надниркових залоз характерне пізнє формування і повільний розвиток в онтогенезі. В кінці 3-го – початку 4-го місяців внутріутробного розвитку в тканину наднирників врастають адреналові (хромафінні) клітини і починається синтез норадреналіну. Адреналіну у плоду утворюється мало. Загалом, протягом внутріутробного періоду вміст катехоламінів змінюється.

У новонароджених мозкова речовина розвинена відносно слабо. Збільшення кількості клітин відбувається в період з 3–4 до 7–8 років, і лише до 10 років мозкова речовина за масою перевершує кіркову. Проте, активність симпатоадреналової системи проявляється відразу після народження. Новонароджені з перших днів здатні реагувати на стресові дії (наприклад, недолік кисню) підвищенням секреції катехоламінів. Катехоламіни беруть участь також у підтримці температури тіла, підсилюючи окислювальні процеси при охолодженні. Утворення катехоламінів зростає впродовж першого року життя, а у віці від 1 до 3 років формується його добова і сезонна циклічність (адреналіну менше виділяється вночі, весною утворення катехоламінів посилюється). Виділення норадреналіну має два піки: у 9–12 і 18–21 років. Надалі секреція гормонів збільшується і залежить від рухливості дітей, їх емоційних реакцій, дії можливих подразників. Важливою є роль катехоламінів в адаптивних реакціях організму, регуляції обміну вуглеводів, діяльності серцево-судинної й інших систем, поступово наближаючись до рівня дорослих.

**Гормони і стрес.** Одна із загальних властивостей живих організмів – здатність до адаптації, тобто – забезпечення самозбереження і самопідтримки

живої системи в мінливих умовах зовнішнього середовища. Безліч різноманітних адаптивних механізмів включаються у відповідь на дії, що викликають сукупність зворотних метаболічних змін в організмі, спрямованих на підтримку сталості його внутрішнього середовища (гомеостазу) (табл. 15). У координації захисно-приспосувальних реакцій організму визначна роль, разом з нервовою й імунною системами і в тісному зв'язку з ними, належить ендокринним залозам.

Таблиця 15

<i>Органи</i>	<i>Результат дії</i>
<i>ЦНС</i>	Збільшення кровотоку і споживання глюкози
<i>Серце і судини</i>	Збільшення частоти і сили серцевих скорочень; звуження артеріол у вісцеральних органах (виключаючи мозок, серце і скелетні м'язи).
<i>Система дихання</i>	Розширення середніх і дрібних бронхів; збільшення глибини і частоти дихання.
<i>М'язова система</i>	Збільшення кровотоку, підвищення глікогеноліза, підвищення скоротливості.
<i>Шлунково-кишковий тракт</i>	Зменшення кровотоку, секреції, синтезу білків.
<i>Печінка</i>	Стимуляція утворення глюкози (посилення глюконеогенеза і глікогеноліза, придушення синтезу глікогену).
<i>Жирова тканина</i>	Підвищення ліполізу, рівня жирних кислот і гліцерину в плазмі.
<i>Нирки</i>	Зниження кровотоку, зменшення утворення сечі.
<i>Скелет</i>	Зниження поглинання і засвоєння глюкози.

Ендокринні функції мають істотне значення в організації складних комплексів, як неспецифічних, так і специфічних адаптаційних процесів. Специфічні реакції адаптації включаються диференційовано у відповідь на якісноспрямовані стимули, наприклад, на фактори, що впливають на водно-сольовий баланс, вуглеводневий і жировий обміни, енергообмін і т.д. Неспецифічні реакції – відповідь організму на будь-яку дію, що розвиваються стереотипно незалежно від природи подразника. Оскільки, кожен фактор, що впливає на організм має свою специфіку, то він викликає розвиток в організмі відповідного комплексу специфічних адаптивних відповідей. Проте, цей фактор діє на організм як і будь-який інший, а тому викликати розвиток комплексу неспецифічних адаптивних реакцій.

*Стрес – це сукупність всіх неспецифічних змін, що виникають в організмі під впливом будь-яких дій і включають, зокрема, стереотипний комплекс неспецифічних захисно-приспосувальних реакцій.* Агент, що викликає стрес, називають *стресором*. По суті, стресором є всяка достатньо сильна (не обов'язково екстремальна) дія – тепло, холод, емоційна діяльність, больові подразнення, голодування, інтоксикація і т.д.

Комплекс неспецифічних захисно-приспосувальних реакцій при стресі, спрямованих на створення стійкості (резистентності) організму до будь-якого фактора, позначається як *загальний (генералізований) адаптаційний синдром (ГАС)*, у динаміці якого закономірно прослідковується три стадії, що характеризують резистентність організму в розвитку стресу: 1) реакція тривоги; 2) стадія резистентності, 3) стадія виснаження (рис. 44). Адаптаційному синдрому

передуює шок. Тривалість і прояв кожної стадії може варіювати залежно від природи і сили стресового агента, фізіологічного стану організму.

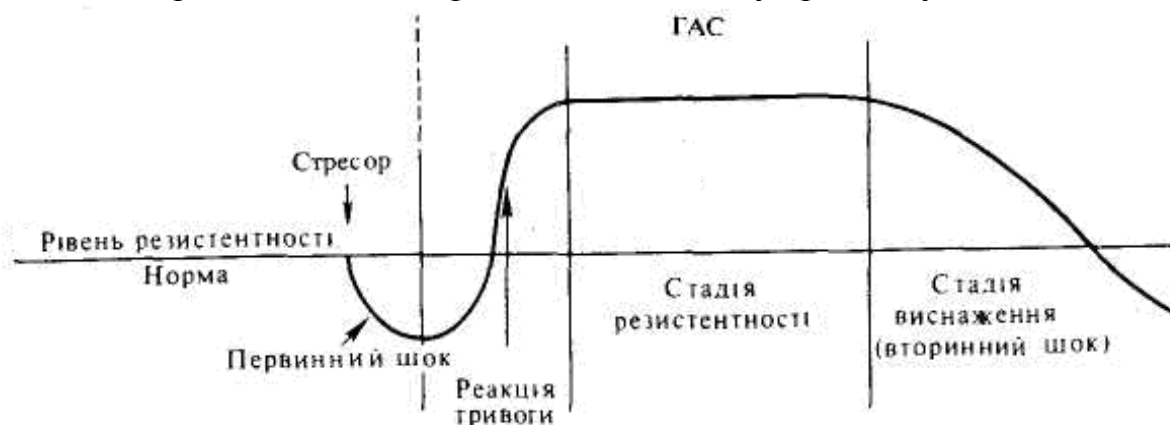


Рис. 44. Динаміка зміни резистентності організму при стресі (генералізований адаптаційний синдром, ГАС)

Перша стадія синдрому (реакція тривоги) характеризує гостро протікаючу, активну мобілізацію адаптаційних процесів в організмі у відповідь на всякий зсув гомеостазу при стресі (на первинний шок). У цей час стійкість організму до дій швидко зростає. У другій стадії (стадії резистентності) встановлюється підвищена опірність до стресору, яка носить загальний, неспецифічний характер. Наприклад, якщо стрес викликається холодом, то на стадії резистентності проявляється підвищена стійкість не тільки до холоду, але і до дії підвищеної температури, рентгенівського випромінювання, токсинів і т.д. У випадках, коли стрес дуже сильний або тривалий, захисно-приспосувальні механізми організму можуть виснажуватися і загальний адаптаційний синдром переходить в третю стадію (стадію виснаження), що характеризується зниженням резистентності організму до даного стресору та інших стресових подразників (стадія вторинного шоку).

Наукові дослідження показали, що одним з найважливіших факторів реалізації загального адаптаційного синдрому в організмі хребетних при різних формах стресу є гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система (рис. 45).

Так, при будь-яких діях на організм завжди спостерігається швидке підвищення секреції глюкокортикоїдів корою наднирників, прямопропорційне в певних інтервалах силі дії. Підвищенню рівня секреції глюкокортикоїдів постійно передуює посилення секреції кортикотропін-релізинг-факторів (КРФ або кортиколіберин) гіпоталамусом і АКТГ гіпофізом. Активація гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи відбувається на стадії тривоги.

Гіпофізектомія або руйнування ділянки серединного підвищення гіпоталамуса знімає реакцію адrenalової кори на стрес. Такі застосування, а також адrenalектомія (на фоні введення доз кортикостероїдів, що підтримують життя тварини в стані спокою) запобігають розвитку загального адаптаційного синдрому, і, як правило, різко знижують резистентність організму до дії різних стресорів. І, навпаки, введення природних або синтетичних глюкокортикоїдних гормонів тваринам, що піддаються стресу, може підвищувати рівень адаптації до різних дій. Це дозволило застосовувати кортикостероїдні препарати в клінічній

практиці при сильних травмах або при тривалих хірургічних операціях для попередження розвитку вторинного шоку. Також доведено, що багато патологічних процесів виникають на фоні виснаження функціональних резервів гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи.

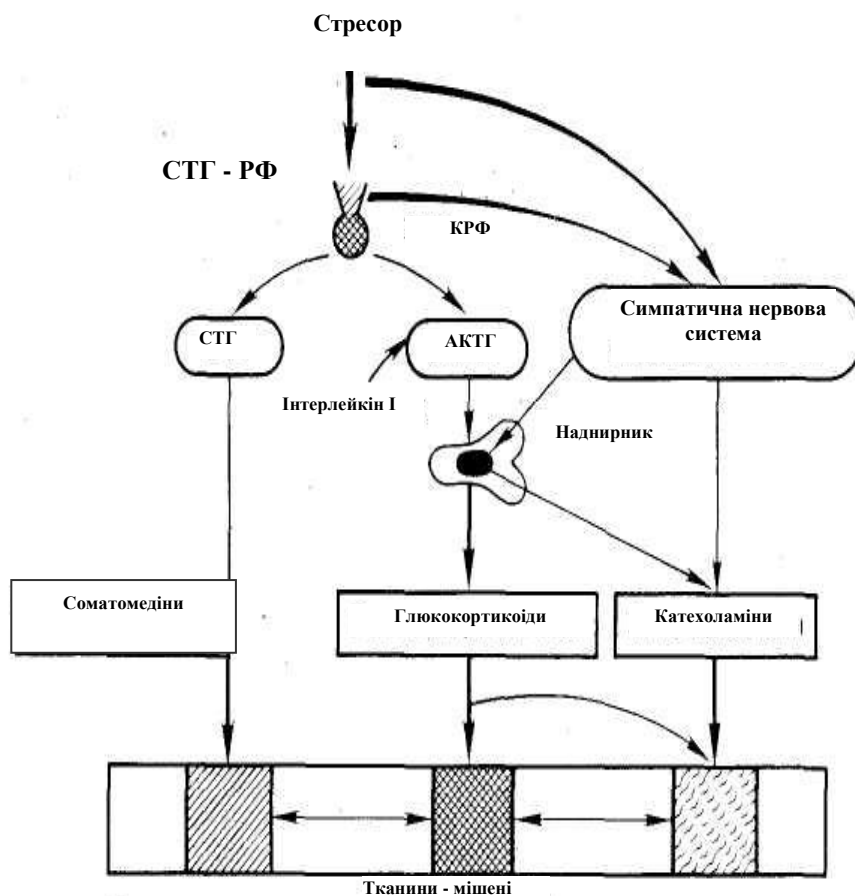


Рис. 45. Найважливіші гормони, що беруть участь в регуляції загального адаптаційного синдрому

Існують дані про шляхи і механізми дії глюкокортикоїдних гормонів на організм. Так, кортизол і його аналоги викликають лізис тиміко-лімфоїдної тканини і гострий викид антитіл з лімфоїдних клітин, що руйнуються, але відповідно гальмують новоутворення імунних тіл; також викликають гальмування синтезу білка в різних видах сполучної тканини, слизових оболонках і м'язах; стимулюють синтез білка і ряду ферментів обміну амінокислот і глюконеогенезу в печінці, підсилюючи в органі синтез глюкози та її секрецію в кров; гальмують синтез ДНК у всіх тканинах, інгібують транспорт глюкози та її утилізацію в м'язах і жировій тканині; стимулюють ліполіз, пермісують ефекти адреналіну, глюкагону, ЛТГ і деяких інших гормонів на різні органи і тканини; викликають підвищення збудливості кори і ряду підкіркових структур головного мозку; у

певних дозах знижують проникність кровоносних судин, гальмують запалення і розвиток алергічних реакцій; посилюють затримку  $\text{Na}^+$  в кров і екскрецію  $\text{K}^+$ , гальмують статеву функцію.

Відзначимо, що при стресовій активізації системи гіпоталамус-гіпофіз разом з посиленням утворенням АКТГ і глюкокортикоїдів відбувається посилене утворення опіоїдів, ліпотропіну і МСГ з проопіомеланокортину гіпофізу (ПОМК). Опіоїди і МСГ здатні робити прямі впливи на мозок, викликаючи збудження і знеболення, а також на симпатичну нервову систему. АКТГ, ліпотропіни і МСГ володіють жиромобілізуючою дією. Вказані гормони істотно доповнюють ефекти глюкокортикоїдів.

Без сумніву, індукований гормонами викид готових антитіл лімфоцитами, переключення пластичних процесів на енергетичні, гіперглікемія, пермісивні й інші ефекти можуть виконувати захисно-приспосувальну роль на певних етапах розвитку стресу. Проте, фізіологічне значення різних впливів глюкокортикоїдів на тканини при стресі втрачається, якщо їх розглядати ізольовано від ефектів інших гормонів і нервових механізмів, неспецифічних адаптивних реакцій організму, що також беруть участь у регуляції. Очевидно, адаптивний синдром і механізм адаптивної дії глюкокортикоїдів слід розглядати не ізольовано, а у зв'язку з динамікою секреції інших гормонів і негормональних факторів при стресі і механізмів їх взаємодії з клітинами.

До групи стресових гормонів, крім глюкокортикоїдів, відносяться соматотропін і функціонально пов'язані з ним гормони (відповідні рилізінг-фактори, „соматомедіни”). Показано, що у більшості видів тварин (за винятком щура) швидкість секреції СТГ, як і глюкокортикоїдів, закономірно збільшується при різних діях на організм на стадії тривоги генералізованого адаптаційного синдрому (рис. 46). Разом з деякими ефектами, спільними для СТГ і глюкокортикоїдів, гормон росту є антагоністом кортикостероїдів.

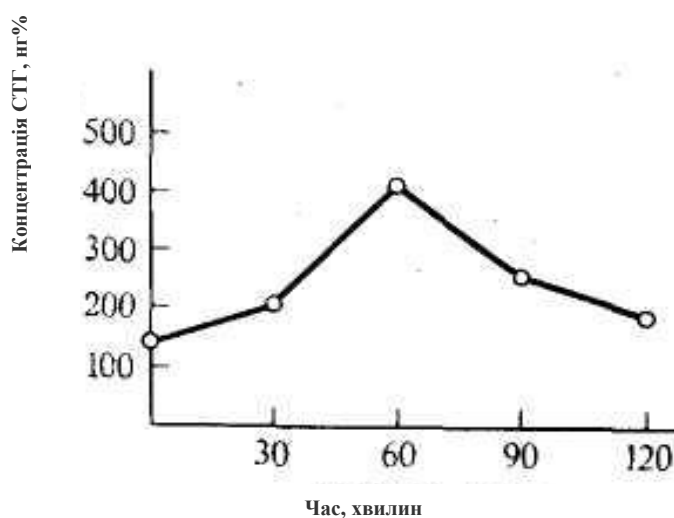


Рис. 46. Концентрація СТГ в плазмі крові у людини при стресі, викликаному 5-хвилинним м'язовим навантаженням

Викликаючи, як і глюкокортикоїди, стимуляцію глюконеогенезу в печінці, гіперглікемію, СТГ, на протипагу кортикостероїдам, підсилює синтез білка не лише в печінці, але й інших тканинах. Зокрема, підсилює синтез антитіл лімфоїдними клітинами, підвищує надходження вуглеводів в м'язеві клітини. СТГ є не лише стимулятором імуногенезу, але і протизапальним гормоном, що обумовлює високу інтенсивність розвитку запалення – найважливішої місцевої реакції захисту. Передбачається, що для нормального перебігу загального адаптаційного синдрому важливі не лише абсолютні концентрації глюкокортикоїдів і СТГ, але і їх оптимальне співвідношення в кожен момент стресового процесу. Саме співвідношення ката- й анаболічних гормонів в крові і адекватно визначатиме на кожному етапі розвитку стресу необхідне для організму ослаблення або посилення імунних реакцій, гальмування або стимуляцію запалення і т.д.

Не виключено, що стійкий дисбаланс гормонів при тривалому стресі може бути джерелом ряду патологічних процесів. В цьому випадку безпосередньою причиною хвороб, можливо, стануть не певні патогенні фактори зовнішнього середовища, а дисбаланс механізмів неспецифічної адаптації. Такі хвороби названо „хворобами адаптації”. Припускають, що причини таких захворювань множинні, патогенетичні механізми їх розвитку принципово однотипні і пов'язані з порушенням перебігу загального адаптаційного синдрому при будь-яких впливах. Якщо в стресових ситуаціях відбувається стабільний зсув рівноваги адаптивних гормонів у бік анаболічних, протизапальних сполук типу СТГ, то в організмі можуть, за певних умов, розвиватись гіперергічні захворювання типу бронхіальної астми, лихоманки і т.д. Такі захворювання ефективно компенсуються в клінічній практиці введенням препаратів кортикостероїдів, якщо в організмі спостерігається їх відносна ендогенна недостатність. Якщо ж в організмі виникає стійке відносне переважання катаболічних, антизапальних гормонів – типу глюкокортикоїдів, то при стресі буде схильність до септичних станів, дистрофічних процесів виразок, росту пухлин. При таких станах для лікування хворих застосовують анаболічні та імуногенні препарати. Моделювання хвороб адаптації та їх лікування може бути відтворене в експерименті за допомогою відповідних гормонів.

У регуляції неспецифічних адаптивних реакцій організму важлива роль належить і *симпато-адреналовій системі*. Показано, що у відповідь на подразнення в організмі відбувається швидке збудження симпатичної нервової системи і посилення секреторної діяльності мозкового шару надниркових залоз. Інтенсивний викид катехоламінів наднирниками та закінченнями симпатичних нервових волокон приводить організм в стан загальної підвищеної активності при стресі: 1) стимулюється глюкогеноліз в печінці, виникає гіперглікемія, підвищується утилізація глюкози в скелетних м'язах і деяких інших тканинах; 2) стимулюється ліполіз і підвищується в крові вміст вільних жирних кислот; 3) підвищуються тканинне дихання і температура тіла; 4) посилюються і частішають скорочення серцевого м'яза; 5) підвищується кров'яний тиск; 6) розширюються коронарні судини; 7) розширюються бронхи і посилюється легенева вентиляція; 8) збільшується збудливість кори головного мозку; 9) підвищується

працездатність скелетних м'язів; знижується проникність мембран до токсинів і поліпшуються клітинні контакти; пермісуються ефекти глюкокортикоїдів і т.д.

Встановлено, що діяльність симпато-адреналової системи і центральних адренергічних утворень взаємозв'язані з функціями гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи. Так, більшість ефектів катехоламінів на клітини пермісується глюкокортикоїдами. Крім того, кортикостероїди стимулюють в хромафінній тканині біосинтез ферменту фенілетаноламін-N-метилтрансферази, що сприяє перетворенню норадреналіну в адреналін. Катехоламіни, що утворюються в закінченнях нейронів гіпоталамуса, можуть бути стимуляторами секреції кортиколіберинів і виступати фізіологічними активаторами гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи. Для повноцінного функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи необхідна наявність інтактною симпатичної нервової системи.

Таким чином, в реакції неспецифічної адаптації як головні регулюючі фактори включуються вищезазначені нейрогормональні системи, кожна з яких вносить особливий внесок у формування цих реакцій. Можливо в координацію відповідей на стрес можуть також включатися й інші гормони – трийодтиронін, тироксин, лютенізуючий гормон, пролактин, глюкагон та ін.

## ЕНДОКРИННА ЧАСТИНА СТАТЕВИХ ЗАЛОЗ

Одним з найважливіших біологічних законів на землі є забезпечення нормального здійснення функції розмноження. Статеві гормони необхідні для статевого дозрівання, тобто дозрівання гамет, збереження їх працездатності, транспорту по статевих шляхах; у жіночому організмі вони створюють умови для запліднення яйцеклітини й імплантації зародка в матці.

**Джерело розвитку.** Розвиток статевих залоз (гонад) починається із загального зачатка у ембріонів на 5-му тижні, у другій половині 2-го місяця починається їх статеве диференціювання. Чоловічі гонади проявляють гормональну активність в кінці 3-го місяця. Вони починають синтезувати андрогени (тестостерон), під впливом яких органи статевої системи набувають характерної будови для чоловічої статі. З 3-го місяця і до кінця внутріутробного розвитку під дією андрогенів відбувається опускання яєчок з черевної порожнини в мошонку. Якщо гонади не утворюють андрогени, вони розвиваються по жіночому типу, тобто перетворюються на яєчники. У період 4,5–7 місяців андрогени викликають диференціювання гіпоталамуса по чоловічому типу (тонічному), при їх відсутності процес здійснюється за жіночим типом (циклічним). Після завершення внутріутробного розвитку утворення андрогенів в гонадах хлопчиків припиняється і

знову поновлюється в період статевого дозрівання (пубертатний період).

**Топографія.** Чоловічою статевою залозою є яєчко (син. сім'яник) – парна трубчаста залоза, представлена двома тілами овальної форми, що розміщуються в калитці та призначені для виконання двох функцій: генеративної – вироблення статевих клітин і ендокринної – виділення в кров і лімфу статевих гормонів (тестостерону). Яєчка розміщені в мошонці, що має шкірний покрив та м'ясисту оболонку, інші оболонки яєчка утворюються внаслідок випинання передньої черевної стінки під час переміщення яєчка в калитку. Яєчко має форму овального тіла, сплющеного з боків, у дорослого чоловіка має довжину 4–5см, ширину 2,5–3см, товщину 3,5–5см. Маса кожного яєчка 20–30г. Ліве яєчко лежить у калитці нижче, ніж праве. Яєчка розділені перегородкою. Від задньоверхнього краю яєчка починається сім'яний канатик. По задньому краю до яєчка прилягає придаток. Нижньозадній край яєчка разом із хвостом придатка зв'язкою фіксовані до мошонки.

Жіноча статеві залоза – яєчник, здійснює дві основні функції: є залозою внутрішньої секреції, тобто виділяє статеві гормони – естроген (фоллікулін) і прогестерон, а крім того здійснює генеративну функцію – вироблення яйцеклітини. Яєчники розміщені в малому тазу біля його бокових стінок. Розміри яєчників залежать від їх функціонального стану та віку жінки. У середньому в дорослої жінки довжина яєчника становить 3–4см, ширина – 2–2,5см, товщина 1–1,5см. Правий яєчник зазвичай більший. Яєчник не вкритий очеревиною, за винятком трубного кінця.

**Анатомо-гістологічна будова.** На розрізі яєчка (рис. 47) навіть неозброєним оком видно, що весь орган розділений прошарками сполучної тканини на окремі часточки, в кожній з якої є 1–5 звивистих сім'яних каналців. Це початкова частина шляху сперматогенезу. Статеві клітини виробляються лише в звивистих сім'яних каналцях. У сполучній тканині, що лежить між звивистими сім'яними каналцями, залягають інтерстиціальні ендокриноцити або клітини Лейдіга. Це крупні клітини, розташовані у вигляді скупчень між звивистих сім'яних каналців біля кровоносних капілярів. Ці клітини беруть активну участь в утворенні чоловічого статевого гормону – *тестостерону*.



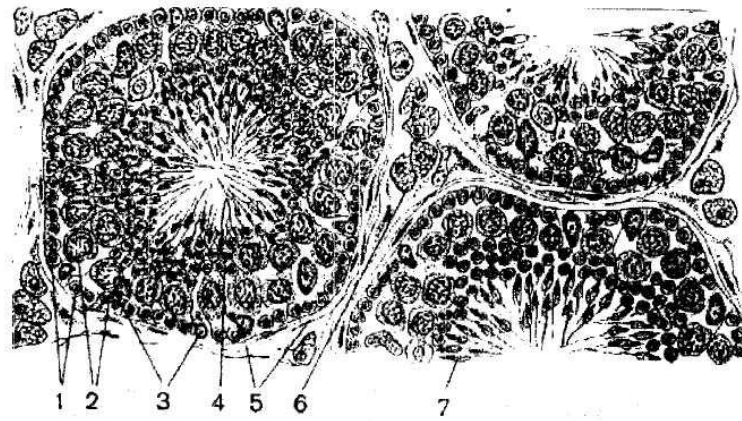


Рис. 47. Мікроскопічна будова яєчка (зріз через звивисті канальці яєчка): 1-сперматогонії; 2-сперматоцити першого порядку; 3-підтримуючі клітини; 4-сперматиди; 5-оболонка звивистого сім'яного канальця; 6-інтерстиціальні ендокриноцити;

На поперечному зрізі яєчника розрізняють кіркову і мозкову речовини. У кірковій речовині яєчника, що особливо важлива у функціональному відношенні, є фолікули, що знаходяться в різній стадії дозрівання, які побудовані з фолікулярного епітелію, що виробляє гормон *естроген* (фоллікулін) (рис. 48). За біологічним ефектом він аналогічний чоловічому статевому гормону – тестостерону, тобто впливає на розвиток жіночих вторинних статевих ознак.

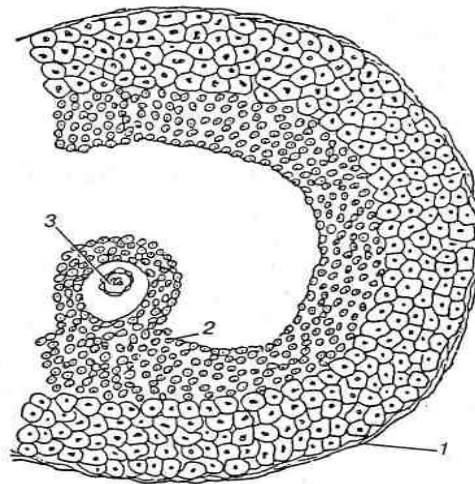


Рис. 48. Будова фолікула яєчника: 1 - оболонка; 2 – фолікулярний епітелій (зернистий шар); 3 – яйцеклітина (овоцит)

**Чоловічі статеві гормони та їх функції.** Основний гормон з андрогенною активністю – *тестостерон*. Утворюється він в інтерстиціальних клітинах сім'яників (клітинах Лейдіга). За хімічною природою –  $C_{19}$ -стероїд. Синтезується тестостерон, як і інші стероїдні гормони, із холестерину. Сім'яники виробляють і секретують також невелику кількість дигідротестостерону й естрогенів. У надниркових залозах утворюються такі андрогени, як *андростерон*, *андростендіон*,

*дегідроізоандростерон*. Синтез і секреція тестостерону клітинами Лейдіга стимулюється лютеїнізуючим гормоном гіпофіза через аденілатциклазну систему. В свою чергу андрогени регулюють секрецію гонадоліберину і гонадотропінів за механізмом негативного зворотнього зв'язку.

Тестостерон, як і інші жиророзчинні гормони, транспортується в крові специфічним білком, що синтезується в печінці. Він також зв'язує і переносить естрогени. Понад 97% тестостерону зв'язано з білком у крові та менше 3% припадає на вільну, біологічно активну форму гормону. Концентрація тестостерону в плазмі крові чоловіків складає 3–10мкг/л, а у жінок – 0,2–0,8мкг/л. У печінці здійснюються різні реакції метаболізму андрогенів з утворенням сполук з меншою андрогенною активністю чи взагалі без неї. Ці сполуки відносяться до 17-кетостероїдів і виводяться з сечею у вигляді кон'югатів із глюкуроною та сірчаною кислотами. 17-кетостероїди, які утворюються з тестостерону, складають приблизно 30% всіх 17-кетостероїдів сечі та відрізняються від 17-кетостероїдів, які утворюються із андрогенів кори надниркових залоз, відсутністю оксигрупи у C<sub>11</sub>.

Андрогени беруть участь в ембріогенезі, розвитку первинних статевих ознак, формуванні вторинних статевих ознак (розподіл волосся на тілі, тембр голосу, тип відкладання жиру в організмі), рості скелета і скелетної мускулатури. Тестостерон разом з фолікулостимулювальним гормоном гіпофіза підтримує сперматогенез.

Андрогени мають механізм дії, спільний для стероїдних гормонів. Тестостерон у деяких клітинах-мішенях, зокрема простати, сім'яних міхурців, діє після перетворення в дигідротестостерон. На кістки, м'язи і нирки здійснює вплив, ймовірно, сам тестостерон. Рецепторні білки андрогенів знаходяться у цитоплазмі та ядрі клітин-мішеней.

Андрогени мають виражену анаболічну дію, стимулюють синтез білків, нуклеїнових кислот, фосфоліпідів мембран. Серед білків, синтез яких прискорюється тестостероном, відомі РНК-полімерази, рецепторний білок, білки рибосом. Андрогени затримують азот, кальцій і фосфор в організмі, збільшують загальну масу скелетних м'язів. Синтезовані аналоги андрогенів, у яких анаболічна дія у 20 разів більша, ніж у тестостерону, а андрогенна активність менша. Такі речовини широко використовуються спортсменами, хоч вони можуть спричинити ураження печінки, зокрема виникнення пухлин.

У клітинах ЦНС тестостерон перетворюється в естрогени, які беруть участь у регуляції секреції гіпофізарних гонадотропнів і статевої поведінки. В організмі здорової жінки синтезуються і декретуються тестостерон і його попередники, але значно менше, ніж у чоловіків (в середньому 250мкг/добу, тоді як у чоловіків 7000мкг/добу). Крім того, в надниркових залозах і яєчнику утворюється менш активний андростендіон. При підвищеній продукції андрогенів в організмі жінок виникають різні прояви вірилізму (маскулінізації). Тестостерон і його синтетичні аналоги використовуються для лікування раку молочної залози в жінок.

**Жіночі статеві гормони та їх функції.** До жіночих статевих гормонів відносяться *естрогени і прогестерон*. Естрогени утворюються в яєчниках. За хімічною природою – C<sub>18</sub>-стероїди із ароматичним кільцем А.

Основний, найбільш активний, естроген, β-естрадіол, секретується фолікулами яєчників. Естрон та естріол утворюються, в основному, при метаболізмі естрадіолу в печінці та плаценті. Естріол також синтезується плацентою із стероїдного попередника (дегідроепіандростерону), який надходить із надниркових залоз плоду.

Естрадіол синтезується, як і всі стероїдні гормони, з холестерину, причому проміжним продуктом є тестостерон. Таким чином, естрогени утворюються з чоловічого статевого гормону – тестостерону. Заключною стадією синтезу є ароматизація першого кільця; вона включає три реакції гідроксилювання за участю O<sub>2</sub>, НАДФН і цитохрому Р-450. Синтез і секреція естрогенів стимулюються лютеїнізуючим і фолікулостимулювальним гормонами гіпофіза через аденілатциклазну систему. Естрогени гальмують секрецію гонадоліберину гіпоталамуса і гонадотропнів гіпофіза за механізмом негативного зворотного зв'язку. У печінці естрогени та їх метаболіти утворюють кон'югати із глюкуроною або сірчаною кислотами (неактивними сполуками, що виводяться з сечею).

Естрогени контролюють ріст і розвиток органів репродуктивної системи у процесі статевого дозрівання жінки та здатність до розмноження у репродуктивному періоді. У період дитинства естрогени секретуються у настільки малій кількості, що не індукують розвитку репродуктивних органів. Причиною низької секреції естрогенів є загальмованість секреції гонадотропних гормонів на рівні ЦНС. У відповідь на дію гонадотропнів підвищена продукція естрогенів

призводить до прискорення росту і розвитку матки, піхви, зовнішніх статевих органів, таза, молочних залоз.

У цілому, естрогени діють як гормони росту на ті тканини, які прямо чи опосередковано зв'язані з процесом розмноження. У дорослих жінок упродовж репродуктивного періоду продукція естрогенів зазнає циклічних змін. Молекулярний механізм дії естрогенів на клітини-мішені такий, як у всіх стероїдних гормонів. Вони проникають у цитоплазму, з'єднуються з рецепторами, комплекс гормон-рецептор переміщається в ядро і взаємодіє із певними ділянками ДНК. В результаті індукується синтез певних мРНК і, відповідно, специфічних білків. Один із ферментів, активність якого значно збільшується, під дією естрогенів, є орнітиндекарбоксілаза. Вона каталізує утворення путресцину, субстрату для біосинтезу поліамінів, необхідних для проліферації тканин.

Анаболічна дія естрогенів значно слабша, ніж андрогенів. Естрогени впливають на мінеральний обмін у кістках, гальмують резорбцію кісток, про що свідчить розвиток остеопорозу в період після менопаузи. Вважають, що естрогени діють на мінеральний обмін опосередковано через кальцитонін і вітаміни D. Естрогени впливають на синтез білків у печінці, зокрема синтез білків-переносників гормонів, факторів згортання крові, ангіотензиногену, білків, що входять до складу ліпопротеїнів високої густини.

Естрогени малоактивні при пероральному надходженні, оскільки швидко інактивуються в печінці. У клінічній практиці застосовуються такі синтетичні аналоги, як діетилстильбестрол і гексестрол, що мають високу активність при пероральному надходженні. За хімічною структурою вони не є стероїдами, але їх просторова структура така, що вони взаємодіють із рецепторами естрогенів.

Прогестерон утворюється в жовтому тілі, плаценті та надниркових залозах із холестерину. Клітини жовтого тіла і плаценти продукують і естрогени, але основний їх продукт – прогестерон. На відміну від естрогенів, прогестерон має 21 атом вуглецю, як кортикостероїди.

Синтез прогестерону жовтим тілом стимулюється лютеїнізуючим гормоном гіпофіза, а на ранніх стадіях вагітності – хоріонічним (плацентарним) гонадотропіном. Інактивується прогестерон у печінці шляхом відновлення до прегнандіолу, який далі утворює кон'югати із глюкуроною чи сірчаною кислотами, що виділяються із сечею.

Секреція прогестерону жовтим тілом готує ендометрій матки для імплантації заплідненої яйцеклітини. В період вагітності прогестерон

проявляє гальмуючий вплив на мускулатуру матки, "заспокоюючи" її скорочення. Вплив цей пов'язаний із зміною вибіркової проникності мембран гладком'язових клітин для натрію та калію. Введення прогестерону призводить до зниження рівня калію і підвищення рівня натрію в міометрії. Разом з естрогенами прогестерон стимулює ріст молочних залоз. Естрогени стимулюють ріст системи проток, а прогестерон – ріст нових залозистих елементів залози. Естрогени і прогестерон перешкоджають початку лактації під час вагітності, блокуючи дію пролактину на молочну залозу.

**Гормональний контроль статевого циклу.** Цикл зводить в єдине ціле різні процеси: дозрівання яйцеклітини, її овуляцію, ріст, розвиток та інволюцію жовтого тіла, підготовку ендометрія матки до імплантації ембріона, активність структур мозку і гіпофіза, що контролюють співвідношення гонадотропних гормонів. Координація цих процесів досягається узгодженими в часі коливаннями швидкостей продукції і секреції ряду гормонів.

Ритмічні цикли, які починаються після статевого дозрівання, зв'язані із секрецією гонадотропних гормонів гіпофіза, які в період до статевої зрілості не секретуються. Вважають, що початок статевого дозрівання запускається зміною гормональної активності епіфіза (шишкоподібної залози), яка продукує гормон мелатонін (за структурою є похідним триптофану) – універсальний регулятор біологічних ритмів.

Продукція його стимулюється у темряві та характеризується циркадним ритмом. У тварин мелатонін впливає на пігментацію шкіри, викликаючи її освітлення (протилежна дія до МСГ).

В організмі жінок мелатонін гальмує секрецію гонадотропінів двома шляхами: 1) впливає на клітини гіпоталамуса, пригнічуючи вивільнення гонадоліберину; 2) у гіпофізі зменшує стимулюючу дію гонадоліберину на продукцію та секрецію гонадотропних гормонів. На початку статевого дозрівання епіфіз знижує секрецію мелатоніну, що запускає утворення гіпоталамусом гонадоліберину, який, в свою чергу, стимулює секрецію ФСГ і ЛГ гіпофіза.

Циркадний ритм звільнення гонадотропінів, естрогенів і прогестерону є наслідком ритму секреції мелатоніну епіфізом. У перші дні менструальної кровотечі збільшується концентрація ФСГ у крові. Розвивається декілька фолікулів, але тільки один дозріває. При дозріванні клітин внутрішнього шару фолікула виробляється все більше естрогенів. За механізмом негативного зв'язку естрогени гальмують секрецію ФСГ. Секреція лютеїнізуючого гормону в цей час підвищується. Перед самою овуляцією зростає під дією ЛГ секреція естрогенів і прогестерону фолікулом, що служить сигналом для різкого підйому секреції лютеїнізуючого гормону гіпофізом. Тут діє механізм позитивного зворотного зв'язку. Гонадотропні гормони стимулюють перетворення у фолікулярній рідині плазміногену в плазмін. Він зумовлює ряд перетворень, що завершуються розривом фолікула і звільненням яйцеклітини. На цей процес впливають також прогестерон і простагландин F<sub>2</sub>. Фолікул перетворюється у жовте тіло:

заповнюється лютеальними клітинами, що мають жовте забарвлення і багаті ліпідами. Існують дві категорії жовтих тіл: жовте тіло вагітності та менструальне (циклічне). За походженням вони однакові: розвиваються з фолікула, що лопнув, але перше з них існує у людини 9 місяців, а друге (періодичне) – 1 місяць.

Під впливом ЛГ клітини жовтого тіла синтезують все більше прогестерону і естрадіолу. У результаті їх дії на гіпоталамус гальмується секреція гіпофізарних гонадотропінів. Прогестерон впливає на ендометрій матки, яка функціонально готується до прийому заплідненої яйцеклітини. Якщо вагітність не настає, жовте тіло дегенерує, внаслідок чого різко знижується концентрація прогестерону і естрогенів, зростає рівень ФСГ, що запускає нову хвилю дозрівання фолікулів. В ендометрії виникають геморагічні та дегенеративні зміни: кровотеча, відторгнення поверхневих шарів ендометрія, слизу, що усуваються із менструальною кров'ю. Якщо запліднена яйцеклітина імплантується в ендометрій, то жовте тіло продовжує продукувати прогестерон і естрогени на ранніх стадіях вагітності, а далі вони утворюються в плаценті. Крім того, плацента продукує хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген (соматомамотропін), плацентарні кортикотропін і тиреотропін. Плацента і плід тісно пов'язані між собою, так що синтез естріолу відбувається за участю материнського організму, плаценти і плода. Холестерин із печінки матері надходить у плаценту, перетворюється у прегнелон, який в надниркових залозах плода перетворюється в один із андрогенів (дегідроепіандростерон), а із нього у плаценті синтезується естріол. Екскреція естріолу із сечею матері може служити показником життєздатності плода.

Під час вагітності естрогени і прогестерон необхідні для розвитку і росту матки і молочних залоз. Естрогени стимулюють ріст гладком'язових клітин матки, збільшують її м'язову масу, забезпечуючи тим самим скоротливу активність матки під час пологів. Прогестерон перешкоджає ефективним координованим скороченням матки, перетворюючи їх в окремі слабкі фібриляції. Стимул, який запускає пологи, точно не визначений. Відомо, що на початку пологів відбувається викид кортизолу самим плодом і синтез простагландинів, припинення дії прогестерону, секреція нейрогіпофізом окситоцину і збільшення кількості рецепторів до нього на клітинах міометрія.

**Гормональна регуляція менструального циклу.** Менструальний цикл є проміжком часу між двома менструальними крововиділеннями (від першого дня попереднього до першого дня наступного). Тривалість менструального циклу становить 21–36 днів (у 60% жінок 28 днів, у 28% – 21–27 і у 12 % – 30–36 днів); найчастішим циклом є 28-денний.

Секреція гормонів яєчником перебуває під контролем гонадотропінів гіпофіза. Вони виділяються за трьома типами секреції: тонічним, циклічним та епізодичним. Тонічна, або базальна, секреція пригнічується периферичними гормонами за механізмом негативного зворотного зв'язку, циклічна – стимулюється гормонами за механізмом позитивного зворотного зв'язку. Періодична, чи пульсівна, секреція відбувається у відповідь на викид гонадоліберинів гіпоталамуса.

Синтез естрогенів і дозрівання фолікула здійснюються під впливом фолітропіну, який стимулює до розвитку 10–15 фолікулів, але визріває лише один. Синтезовані естрогени посилюють зв'язок фолітропіну з рецепторами, сприяють накопиченню фолітропіну у фолікулі, що є стимулом подальшого синтезу естрогенів і дозрівання фолікула.

Пік естрадіолу в крові спонукає до вивільнення в гіпоталамусі гонадоліберину з наступним виділенням лютропіну і фолітропіну гіпофізом. Цим стимулюється прорив зрілого фолікула і овуляція (вихід яйцеклітини до черевної порожнини). На цьому закінчується фолікулярна фаза менструального циклу й настає інша – лютеїнова.

Якщо відсутнє значне підвищення рівня естрогенів і немає вивільнення гонадоліберину, лютропіну і фолітропіну, овуляція не відбувається й виникають так звані ановуляторні цикли. Порожнина фолікула, що лопнув, швидко заростає гранульозними клітинами, які наповнені жовтим пігментом лютеїном. Формується сітка капілярів, клітини продукують прогестерон, концентрація якого в 20 разів вища, ніж у фолікулярну фазу, і незначну кількість естрогенів. Фаза жовтого тіла в людини триває близько 7 діб. Прогестерон інактивує механізми позитивної секреції гонадотропінів, концентрація їх зменшується, досягаючи мінімуму в середині лютеїнової фази. Якщо запліднення не відбулось, то жовте тіло регресує. Це зумовлено низькою концентрацією гонадотропінів і малою чутливістю до них лютеїнових клітин. Лютеоліз посилюється простагландінами, які виділяє матка. Секреція прогестерону різко зменшується, і через 1–2 дні настає менструація з відшаруванням функціонального шару ендометрію. Під час менструації концентрація естрадіолу та прогестерону продовжує зменшуватися, що є стимулом секреції фолітропіну і лютропіну та початку нового циклу.

У матці у фолікулярну фазу циклу відбувається відновлення ендометрію та його проліферація, у лютеїнову фазу – секреторні процеси, необхідні для імплантації заплідненого яйця.

У шийці матки також здійснюються циклічні зміни відповідно до фази менструального циклу. У фолікулярну фазу збільшуються розміри клітин слизової оболонки та продукція ними муцину, рН шийкового слизу зростає до 7,5–8. У лютеїнову фазу клітини зменшуються в розмірах, секреція муцину згасає, рН слизу дорівнює 6–6,5.

У піхві з початком фолікулярної фази відбувається розростання епітелію за рахунок базального шару. До моменту овуляції епітелій сягає максимальної товщини (до 300 мкм). У лютеїнову фазу товщина його зменшується до 120 мкм. Під час менструації відшаровуються поверхневий і частково проміжний шари епітелію піхви.

У молочній залозі у фолікулярну фазу розширюються часточки залози, у лютеїнову вони оточуються сполучною тканиною, що призводить до збільшення залози та відчуття напруження в ній. Усі зміни зазнають регресії під час менструації.

**Регуляція синтезу і секреції гормонів статевих залоз.** Регуляція внутрішньосекреторної діяльності статевих залоз здійснюється нервовою системою і гормонами гіпофіза й епіфіза. Нервові впливи на секрецію статевих гормонів мало вивчені, але відомо, що сильні емоції можуть значно порушувати жіночий статевий цикл. Велике значення для регуляції діяльності статевих залоз мають гонадотропні гормони передньої частки гіпофіза. Введення гонадотропнів молодій тварині викликає прискорення росту і раннє статеве дозрівання. Зворотна дія на діяльність статевих залоз здійснює гормон епіфіза – мелатонін.

**Вікові особливості статевих залоз.** *Чоловічі статеві залози.* На 11–17-му тижнях рівень андрогенів у плоду чоловічої статі досягає значень, характерних для дорослого організму. Завдяки цьому розвиток статевих гормонів проходить по чоловічому типу. Маса яєчка у новонародженого 0,3г. Його гормонально продукуюча активність знижена. Під впливом гонадоліберину з 12–13 років вона поступово зростає і до 16–17 років досягає рівня дорослих. Підйом гормонопродукуючої активності викликає пубертатний стрибок росту, появу вторинних статевих ознак, а після 15 років – активацію сперматогенезу.

*Жіночі статеві залози.* Починаючи з 20-го тижня внутріутробного періоду в яєчниках відбувається утворення примордіальних фолікулів. До моменту народження маса яєчника складає 5–6 г, у дорослої жінки – 6–8 г. Протягом постнатального онтогенезу фолікулярні клітини продукують естрогени в різних кількостях залежно від віку. Низький рівень естрогенів до 8 років створює можливість диференціювання гіпоталамусу по жіночому типу. Продукування естрогенів в пубертатному періоді вже достатнє для пубертатного стрибка (росту скелета, а також для розвитку вторинних статевих ознак). Поступовий ріст продукування естрогенів приводить до менархе і становлення регулярного менструального циклу.

*Статевий розвиток дівчаток.* Після народження статевий розвиток жіночого організму йде під контролем статевих гормонів. У розвитку яєчників виділяють три періоди: *нейтральний, препубертатний і пубертатний.* У перший, *нейтральний період* (перші 6–7 років) життя дівчинки активність яєчників понижена: дуже поволі ростуть фолікули і що знаходяться в них ооцити. В цей час секреція жіночих статевих гормонів (естрогену) незначна.

У другий, *препубертатний період*, від 8 років до першої менструації, посилюється секреція гонадотропних гормонів гіпофіза, які викликають зростання яєчників, в яєчниках збільшується вироблення естрогену, що приводить до появи вторинних жіночих статевих ознак: з 10 років починається розвиток молочних



залоз, а з 12 років з'являється волосяний покрив спочатку на великих статевих губах, потім на лобку і в пахвових западинах. У цей же період відбувається інтенсивний ріст скелета, тіло дівчинки придбаває жіночий силует: збільшується ширина тазу, а плечі залишаються вузькими.

Третій період – *пубертатний* у більшості дівчаток настає з 12–13 років, коли з'являється перша менструація. Вона свідчить про те, що в яєчниках почали дозрівати яйцеклітини. У дівчаток-підлітків менструальні цикли звичайно нерегулярні. Вони також можуть бути ановуляторними (без виходу яйцеклітини і утворення жовтого тіла). Інтервали між менструаціями можуть значно подовжуватися, аж до декількох місяців. Регулярний менструальний цикл встановлюється приблизно до 18 років.

Між 45 і 55 роками настає менопауза: менструальні цикли знову стають нерегулярними, короткими або довгими, потім менструації зникають зовсім.

Регуляція циклічних змін в жіночому організмі пов'язана з гіпоталамо-гіпофізарною системою і гормонами статевих залоз. Разом з ендокринними чинниками на ці процеси здійснюють вплив фізичні, психічні й інші зовнішні та внутрішні дії, такі як різкі зміни умов навколишнього середовища, зміна клімату, емоційні переживання і ін.

*Статеве дозрівання хлопчиків.* В період статевого дозрівання (підлітковий період) в організмі хлопчиків відбувається ряд змін, що приводять до їх фізичної зрілості. У цей період змінюється психіка хлопця, формується його особа. Тривалість періоду статевого дозрівання охоплює проміжок часу приблизно від 10 до 20 років.

У статевому розвитку хлопчиків можна виділити два періоди: перший – з 10 до 15 років, коли розвиваються статеві органи і вторинні статеві ознаки, і другий – після 15 років, коли починається період сперматогенезу (репродуктивний період). При гіпофункції сім'яників у хлопчиків затримується статеве дозрівання, у зв'язку з чим, до 15–16 років можуть сформуватися евнухоподібні (схожі на жіночі) пропорції тіла. При гіперфункції сім'яників у хлопчиків відбувається передчасний ріст зовнішніх статевих органів, ранній розвиток вторинних статевих ознак, посилений розвиток мускулатури, розвивається підвищений статевий потяг. У дітей до пубертатного періоду концентрація тестостерону в крові утримується на невисокому рівні. У пубертатному періоді гормональна активність сім'яників значно збільшується, до 16–17 років концентрація тестостерону в крові наближається до рівня для дорослих чоловіків.

Перші ознаки статевого дозрівання хлопчиків – збільшення розмірів сім'яників і зовнішніх статевих органів. Під впливом чоловічих статевих гормонів – андрогенів з'являються вторинні статеві ознаки: прискорений ріст – до 10 см в рік, волосяний покрив на лобку, в пахвових западинах і на обличчі. Швидко розвивається пояс верхніх кінцівок, плечі розширюються, тоді як таз залишається вузьким. Інтенсивно наростають м'язи, фігура хлопчика поступово набуває чоловічого силуету. Унаслідок інтенсивного росту гортані голос стає нижчим: відбувається так званий “злам” голосу. Із збільшенням рівня статевих гормонів в крові пов'язана посилена секреція шкірних залоз, особливо на обличчі і спині. Це може стати причиною закупорки протоків залоз і їх запалення, що приводить до

появи юнацьких вугрів, які зникають звичайно до 25–30 років. Андрогенами визначається і чоловіча поведінка.

В період статевого дозрівання передміхурова залоза починає виділяти секрет, який по складу ще відрізняється від секрету передміхурової залози дорослого чоловіка. В середньому до 14 років вже можливе виділення сперми. Воно відбувається найчастіше під час сну і називається полюцією (від лат. pollutio – бруднення). Поява полюцій – це ознака нормального розвитку сім'яників.

Утворення сперматозоїдів і статевих гормонів в чоловічому організмі продовжується до 50–55 років, потім поступово припиняється.

## **ШИШКОПОДІБНЕ ТІЛО (СИНОНІМ: ЕПІФІЗ, ШИШКОПОДІБНА ЗАЛОЗА)**

Епіфіз – це непарний орган, що опосередковує вплив факторів зовнішнього середовища на фізіологічні процеси в організмі й цим самим забезпечує високий ступінь адаптації організму до умов довкілля, які постійно змінюються. Перші відомості про шишкоподібну залозу знайдено в давньоіндійських трактатах, де їй приписувалася містична роль і зв'язок із вищими центрами життєвої енергії. Значно пізніше з'явилася думка, що в шишкоподібній залозі зберігається душа. Ендокринну природу залози було доведено лише в середині ХХ ст. з відкриттям епіфізарного гормону мелатоніну.

**Походження.** Зачаток шишкоподібного тіла з'являється на 6-7 тижні внутрішньоутробного розвитку у вигляді непарного випинання покрівлі майбутнього 3-го шлуночку проміжного мозку. Клітини цього виросту формують компактну клітинну масу, в яку занурюється мезодерма, що надалі формує строму шишкоподібного тіла.

**Топографія.** Шишкоподібне тіло є непарним органом, овальної форми, розташований в неглибокій борозні, що відділяє один від одного верхні горбики покрівлі середнього мозку; за допомогою повідців з'єднаний із зоровими горбами проміжного мозку (рис. 49). Епіфіз відноситься до епіталамусу проміжного мозку.

**Анатомічна будова.** Шишкоподібне тіло має червонувато-сіре забарвлення, що його відтіняє від сусідніх відділів головного мозку. Поверхня епіфізу гладенька, має багато дрібних борозен. Середні розміри залози: довжина 8-10 мм, ширина – 6мм; маса – 0,2г. Розрізняють: основу (прилягає до задньої стінки 3-го шлуночку і обернену наперед) і загострену верхівку, яка лежить в борозні між верхніми горбиками покрівлі середнього мозку і обернена назад. Залоза

покрита зверху сполучнотканинною капсулою, від якої всередину відходять перегородки, що розділяють паренхіму на часточки (або фолікули чи „розетки”).

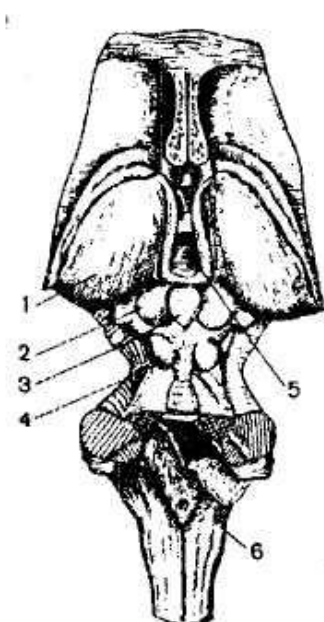


Рис. 49. Шишкоподібне тіло (вид зверху):

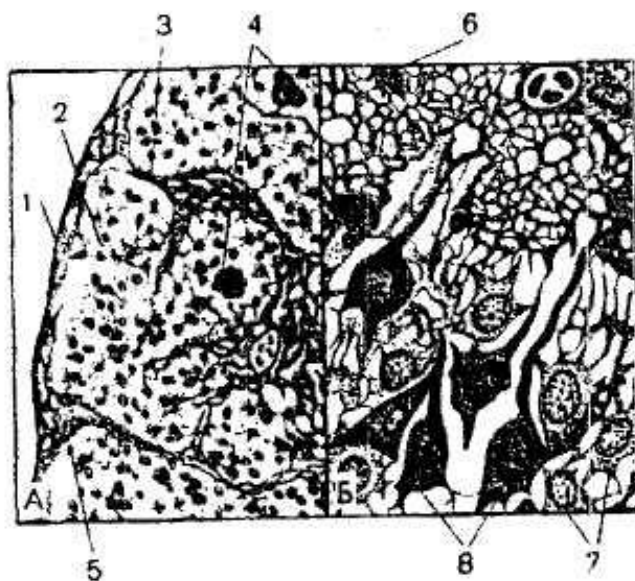
1-таламус; 2-верхні горбики покрівлі середнього мозку; 3-шишкоподібне тіло; 4-нижні горбики покрівлі середнього мозку; 5-третій шлуночок; 6-довгастий мозок.

**Гістологічна будова.** Паренхіма залози представлена часточками, які складаються з секреторних клітин двох типів: *пінеальних* (пінеалоцитів, що становлять близько 80% паренхіми залози) і *гліальних* (гліоцитів) (рис. 50). Пінеалоцити характеризуються крупними розмірами, містять світлі великі ядра, і розташовуються в центрі фолікула навколо судин. Гліоцити є дрібними з численними відростками і темними ядрами; розташовуються на периферії. Особливістю шишкоподібної залози є те, що в ній (єдиної серед залоз внутрішньої секреції), окрім залозистих клітин, є ще астроцити (специфічні клітини, характерні для центральної нервової системи).

У фолікулах епіфізу можуть міститись мінеральні інфільтрати (різні форми відкладення солей кальцію і фосфатів), що мають назву „мозковий пісок” та, особливо, добре виражені у стромі залози дорослих людей (особливо в старечому віці). Ці відкладення додають шишкоподібному тілу схожість з тугою ягодою або ялиноюю шишкою, чим і пояснюється її назва (лат. *pineus* – ялиновий).

За гістологічною будовою пінеалоцити поділяються на великі світлі, малі темні та перехідні. Існує припущення, що малі темні

клітини функціонально незрілі й резервні, які з часом перетворюються на зрілі світлі, функціонально активні.



**А.**

**Б.**

*Рис. 50. Мікроскопічна будова шишкоподібного тіла:*

*А - Мале збільшення: 1-сполучнотканинна капсула; 2- паренхіма; 3-stroma шишкоподібного тіла; 4-пісочне тіло; 5-кровоносні судини.*

*Б - Велике збільшення: 6-гліоцит; 7-світлі пінеалоцити; 8-темні пінеалоцити.*

Пінеалоцити є нейроендокринними клітинами, відростки яких закінчуються в периваскулярному просторі капілярів, утворюючи своєрідні синаптичні контакти, що забезпечує повноцінне надходження гормону шишкоподібної залози в систему кровообігу. Окрім того, продукти її секреції надходять у порожнину III шлуночка та спинномозкову рідину.

Внутрішньоклітинні компоненти пінеалоцитів характерні для нейросекреторних клітин: у них виявляють ядро, ядерця, рибосоми, мітохондрії, ендоплазматичну сітку, пластинчастий комплекс, лізосоми, ліпідні включення та ін. Пінеалоцити мають електрозбудливу мембрану і здатні генерувати потенціали дії. Регуляція електричної активності органа відбувається за рахунок світлового режиму за участю шийного ганглію і надоптичного ядра гіпоталамуса. Найбільш висока електрична активність клітин залози спостерігається в нічний час. Причому між нею та продукцією мелатоніну існує пряма залежність.

Близько 20% пінеалоцитів є магніточутливими, після відповідної магнітної стимуляції електрична активність їх знижується майже вдвічі. Припускають, що ці клітини виконують функцію виміру часу і

забезпечують циркадні ритми функціонування клітин шишкоподібної залози. Нині доведено взаємозв'язок механізмів фото- і магніторегуляції електричної активності пінеалоцитів. Певну роль у процесах регуляції відіграють гуморальні фактори – норадреналін, тестостерон, естрон, пролактин, мелатонін.

**Функція.** У функціональному відношенні епіфіз є кінцевим органом зорової системи, де інформація світла (фотоперіод) у вигляді квантів перетворюється на хімічний сигнал у вигляді продукції гормону мелатоніну, який сприймає будь-яка клітина організму. Після епіфізектомії у тварин порушуються циркадні ритми, втрачається відчуття сезону.

Відомо, що функціональна активність епіфізу знаходиться у протифазі з активністю гіпофіза (який активує діяльність ендокринних залоз): епіфіз інгібує діяльність ендокринних органів. Чергування функціональної активності гіпофіза та шишкоподібної залози забезпечує ритмічну роботу залоз внутрішньої секреції, процесів збудження та гальмування, сну і бадьорості, емоційного підйому та функціонування організму в цілому. Порушення принципу циклічності призводить до розвитку патологічних станів.

Пінеалоцити мають секреторну функцію і продукують різні речовини, зокрема мелатонін і серотонін. Функція пінеалоцитів має чіткий добовий ритм: вночі синтезується мелатонін, вдень – серотонін. Цей ритм пов'язаний з тривалістю світлового дня, при цьому світло викликає пригнічення вироблення мелатоніну. Дія світла здійснюється за участю гіпоталамуса.

Серотонін займає проміжне місце між гормонами і медіаторами, тому при введенні в організм він викликає не тільки звуження артеріол, але і посилення перистальтики кишечника і має антидіуретичну дію.

Мелатонін синтезується тільки в шишкоподібному тілі. Розповсюджуючись з кров'ю по організму, мелатонін діє на пігментні клітини шкіри (шкіра світлішає), будучи антагоністом інтермеду (гормону гіпофіза), що викликає потемніння шкіри.

Існує припущення, що епіфіз є нейроендокринною залозою, яка регулює функцію статевих залоз: дана залоза здійснює гальмівний вплив на розвиток репродуктивної системи до досягнення певного віку.

Синтез у шишкоподібній залозі біологічно активних речовин, зокрема мелатоніну, контролює зорова система. Інформація про зовнішню освітленість досягає органа по багатоконпонентному шляху (мал. 51). Зокрема, сенсорні сигнали від фоторецепторного апарату

сітківки по аксонах гангліозних клітин у вигляді сітківко-гіпоталамічного шляху досягають надперехресних ядер. Інформація переключється в біляшлуночкових ядрах і надходить до грудних сегментів спинного мозку. Від бокових рогів бере початок прегангліонарний симпатичний нейрон, який забезпечує симпатичну іннервацію шишкоподібної залози.

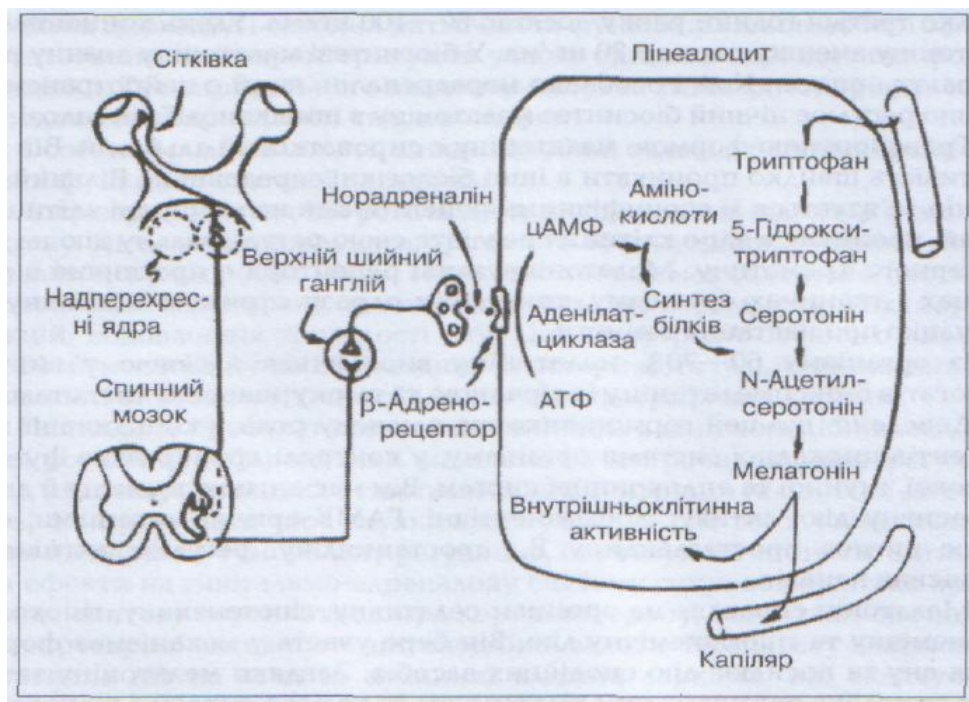


Рис. 51. Біосинтез мелатоніну та нервові шляхи його регуляції в шишкоподібній залозі

Пінеалоцити селективно поглинають із крові амінокислоту триптофан, яка шляхом гідроксилювання та декарбоксілювання перетворюється на епіфізарний серотонін. Останній у свою чергу метаболізується на мелатонін.

У нічний період доби реакція перетворення серотоніну на мелатонін проходить активно, що є підставою вважати мелатонін „хімічним показником темноти”. Максимальна концентрація мелатоніну в плазмі крові близько третьої години ранку досягає 60–100нг/мл, тоді як вдень – зменшується до 20нг/мл. У біосинтезі мелатоніну значну роль відіграють ацетил-КоА і особливо норадреналін, який є нейротрансмітером, що регулює нічний біосинтез мелатоніну в епіфізі. Транспортною формою мелатоніну є сироватковий альбумін, що може швидко проникати в інші біологічні середовища. Вільний мелатонін зв’язується зі специфічними рецепторами на мембрані клітин-мішеней, проникає в ядро клітини і реалізує свою регульовальну дію на рівні ядерного хроматину.

Мелатонінчутливі рецептори є практично в усіх органах і тканинах організму, тому вони одразу отримують хімічну інформацію про настання темноти. Із організму 60–70% мелатоніну виводиться з сечею у вигляді кон'югатів 6-оксимелатоніну із сірчаною та глюкуроновою кислотами.

Доведено, що цей гормон виконує ключову роль у координації всіх елементів циркадної системи організму, у контролі хроноритмів функції нервової, імунної та ендокринної систем. Він має антиоксидантну й антидепресивну дію, активує дофамінергічні, ГАМК-ергічні механізми, стимулює синтез простагландину E<sub>2</sub>, простацикліну, регулює активність кальцієвих каналів. Мелатонін здійснює на організм гіпотензивну, гіпохолестеринемічну та гіпоглікемічну дію; також приймає участь у механізмах формування сну та посилює дію снодійних засобів. Завдяки мелатоніну затримується калій в організмі, чим підтримується калій-натрієва рівновага. Важливого значення набуває циркадна періодичність синтезу мелатоніну. Доведено, що секреція гормону відбувається тільки з настанням темряви і гальмується у світлу фазу доби. Удень у шишкоподібній залозі накопичується серотонін. Добова динаміка синтезу мелатоніну зазнає змін із порушенням тривалості світлового дня, під час трансмеридіальних перельотів людини, має чітку сезонну залежність. Навесні з подовженням світлового дня синтез гормону зменшується, а восени із зростанням тривалості темного періоду, навпаки, зростає.

Шишкоподібна залоза є джерелом утворення й інших біологічно активних речовин, зокрема пептидного походження (цитомедина). Тут синтезуються нейропептиди: вазоінтестинальний поліпептид, вазопресин, опіюїдні пептиди, гіпофізарний пептид, що активує аденілатциклазу, ендотелій тощо. Секреторні везикули пінеалоцитів містять кишковий вазоактивний пептид, аргінін-вазотонин, окситонин, соматостатин, гіпоталамічні рилізінг-фактори та ін. Пептиди шишкоподібної залози, їх фізіологічні й, зокрема, ендокринологічні ефекти вивчені недостатньо.

Отже, функціональні можливості шишкоподібної залози надзвичайно різноманітні (рис. 52). У першу чергу, епіфіз виконує роль нейроендокринного трансдуктора: тут відбувається трансформація нервових сигналів про зовнішню освітленість у гормональну відповідь. Шишкоподібна залоза у взаємодії з надоптичними ядрами гіпоталамуса

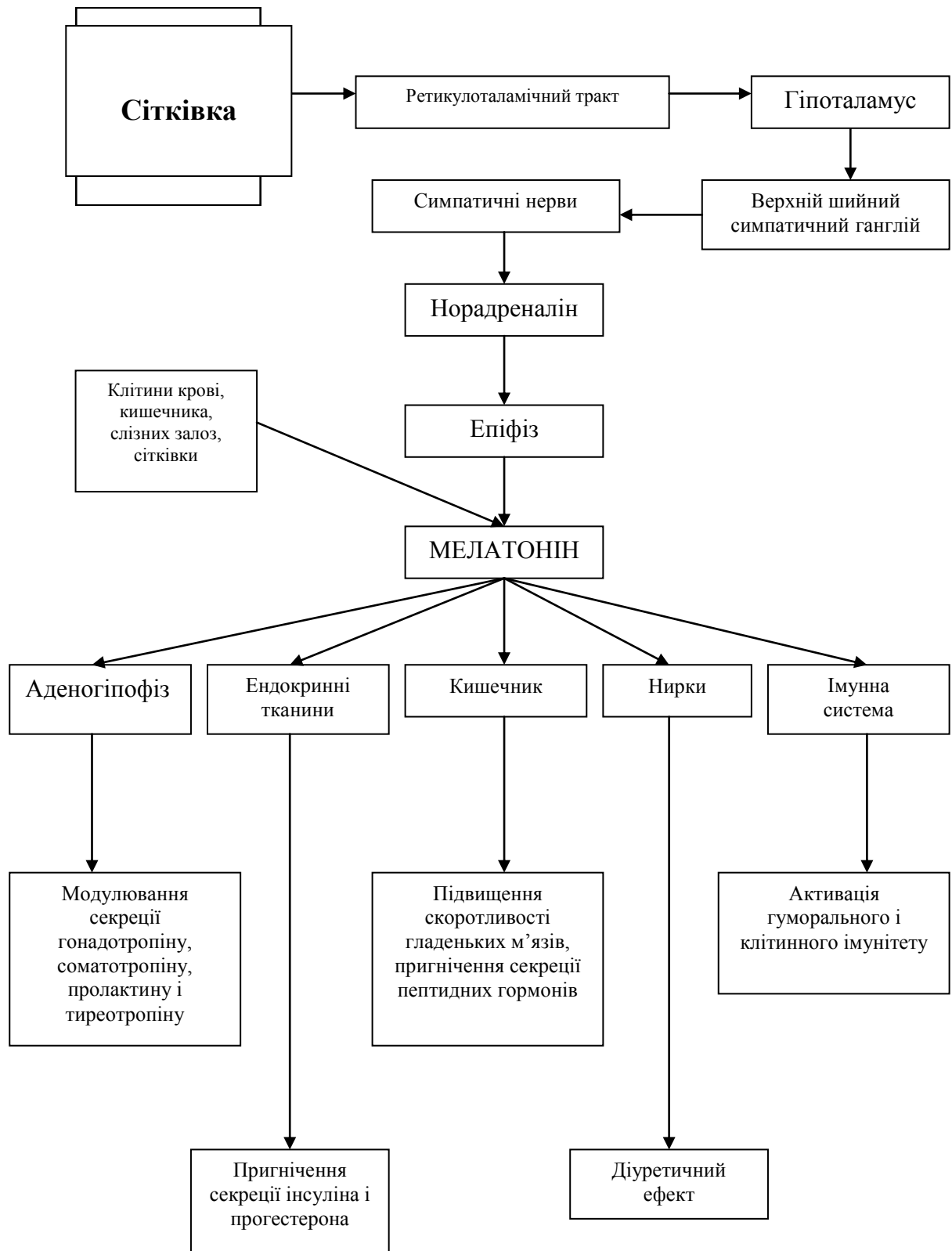


Рис. 52. Функції епіфіза.



здійснює ендокринний контроль життєво важливих хроноритмів, забезпечує їх адаптивний і пристосувальний характер.

**Гіпо- і гіперфункція.** При гіпофункції шишкоподібного тіла в ньому різко знижується продукція антигіпоталамічного фактора, що в свою чергу викликає прискорення секреції гіпофізом гонадотропних гормонів. Називається захворювання «рання макрогенітосомія», яким хворіють переважно хлопчики. Проявом хвороби є яскраво виражені ознаки статевого і фізичного розвитку: розміри зовнішніх статевих органів збільшується до розмірів дорослої людини, виникає сперматогенез, виражені вторинні статеві ознаки (ріст бороди, вусів).

Гіперпродукція гормону в ранньому віці призводить до затримки росту і статевого дозрівання, а у дорослих людей спостерігаються порушення статевої функції, знижується вага статевих залоз. З гіперфункцією шишкоподібного тіла пов'язують окремі випадки прояву гіпогеніталізму.

**Кровопостачання і венозний відтік.** Кровопостачання шишкоподібного тіла здійснюється гілками задньої мозкової і верхньої мозочкової артерій. Відтік крові від епіфіза здійснюється у велику вену мозку або в її протоки, а також в судинне сплетення 3-го шлуночку. Найбільш характерною анатомічною особливістю шишкоподібної залози є виражене кровонаповнення, яке значно перевищує такий показник щодо інших ендокринних залоз. Середня швидкість кровотоку через цей орган становить 4мл/г за 1хв. Відомо, що кровотік інтенсивніший уночі, ніж удень, що значною мірою залежить від гормональної активності залози.

**Іннервація.** Разом з судинами в тканину епіфіза проникають симпатичні нервові волокна. Симпатичні волокна шишкоподібне тіло отримує від правого і лівого верхніх шийних симпатичних вузлів симпатичного стовбура. Окрім симпатичних волокон, до залози прямують центральні волокна від різних відділів півкуль великого мозку і мозкового стовбура.

**Вікові особливості.** Епіфіз у новонароджених досягає, в середньому, 0,008г. Відразу після народження вона зменшується, а потім безперервно зростає до 10–14 років і надалі залишається стабільною (0,118г). У дівчаток ця залоза дещо більше, ніж у хлопчиків. Після 20 років форма, вага і розміри залози залишаються постійними. У старечому віці епіфіз піддається зворотному розвитку (інволюції). Продукований епіфізом мелатонін гальмує статевий і фізичний розвиток, блокує функцію щитоподібної залози. Зниження

гормонопродукуючої функції епіфізу спостерігається з 4–7 років, в пубертатний період концентрація цього гормону в крові знижена.

## **ПАРАГАНГЛІЇ** **(СИНОНІМ: ХРОМАФІННІ ТІЛА)**

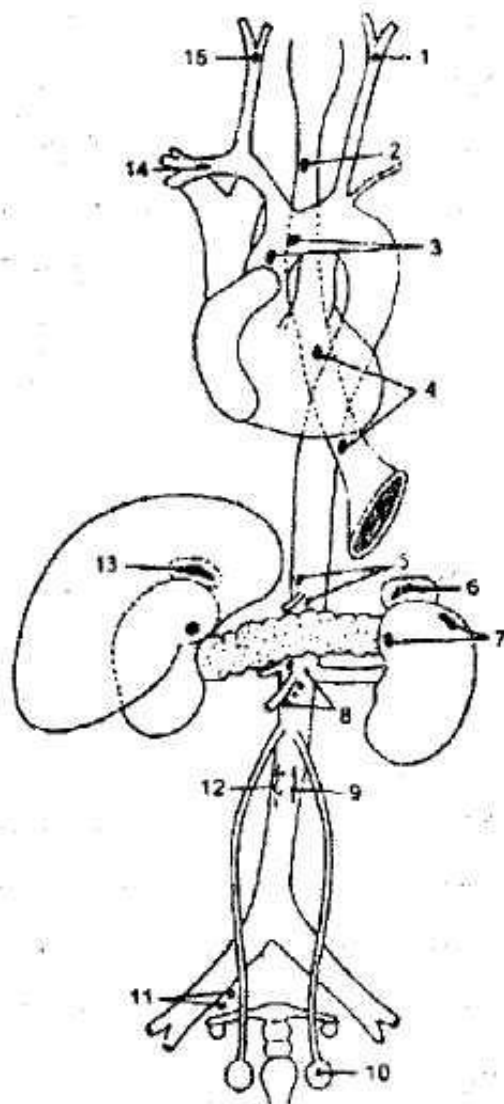
**Джерело розвитку.** Параганглії – органи хромафінної (адреналової) системи, що утворюються на сьомому тижні ембріогенезу з зачатків симпатичної частини нервової системи. Вони тісно пов'язані з симпатичними вузлами автономного відділу периферичної нервової системи, розташовуючись медіально або дорсально від вузлів симпатичного стовбура. За походженням і розвитком параганглії відповідають мозковій речовині наднирників. Подібно мозковому шару наднирників вони містять хромафінні клітини. Назва цих органів обумовлена тим, що вони мають властивість зв'язувати солі хрому.

**Топографія.** У вигляді невеликих клітинних скупчень параганглії розкидані в різних ділянках тіла (рис. 53). Найбільше їх в заочеревинній тканині біля аорти. Виділяють найкрупніші параганглії, які розташовані зліва і праворуч від аорти, вище за її біфуркації – парааортальне тіло, нижче біфуркації аорти – куприкове тільце, яке розташовується на кінці серединної крижової артерії; в ділянці біфуркації загальної сонної артерії – сонний гломус; у складі вузлів симпатичного стовбура – симпатичний параганглії. До парагангліїв відносяться також численні дрібні міхурці, які розсіяні в елементах вегетативної нервової системи, в симпатичних вузлах симпатичного стовбура, в корені брижі, під дугою аорти, на підключичній і ниркових артеріях. Багато з них є непостійними. До непостійних відноситься: надсерцевий параганглії, розташований між легневим стовбуром і аортою. Кількість і розміри парагангліїв дуже мінливі. У немовлят є понад 40 парагангліїв, а також численні скупчення хромафіноцитів і окремі хромафіноцити у симпатичних вузлах та по ходу симпатичних нервів.

**Анатомо-гістологічна будова.** У різних ділянках тіла спостерігаються різної величини скупчення хромафінної тканини – у вигляді конгломерату за ходом аорти (аортальне тіло, аортальні параганглії). Параганглії оточені тонкою сполучнотканинною капсулою, а її волокна проникають вглиб паренхіми. Паренхіма парагангліїв складається з хромафіноцитів, які утворюють тяжі, що переплітаються між собою. У просвітах між клітинними тяжами

проходять численні гемокапіляри, хромафіноцити оточені густою сіткою симпатичних передвузлових волокон.

*Сонний клубочок* – парний веретеноподібний утвір сіро-рожевого кольору, довжиною 5–8мм, шириною 1,5–5мм і товщиною 1–1,5мм. У дітей довжина сонного клубочка не перевищує 2мм. Сонний клубочок розміщений в основі



*Рис. 53. Схема розташування тимчасових і постійних хромафінних парагангліїв в тілі людини: 1, 15 - міжсонні параганглії; 2, 4 - непостійні параганглії в нервовому сплетенні стравоходу; 3 - надсерцеві параганглії; 5 - параганглії в черевному сплетенні; 6, 13 - надниркові параганглії; 7 - непостійні параганглії в нирковому сплетенні; 8 - непостійні параганглії у верхньому брижовому сплетенні; 9, 12 - попереково-аортальний ганглії; 10 - непостійний параганглії в яєчку; 11 - непостійний параганглії в підчеревному сплетенні; 14 - непостійний параганглії в зірчастому вузлі.*

роздвоєння сонної артерії, заходячи на задньоприсередню поверхню загальної сонної артерії.

По ходу аорти розміщується більшість парагангліїв – надсерцеві параганглії, приаортові тіла і куприковий клубочок.

*Надсерцеві параганглії* представлені верхнім і нижнім надсерцевими парагангліями. Нижній параганглій непостійний, з віком він редукується. Верхній надсерцевий параганглій більший, розташований між легеневим стовбуром і висхідною частиною аорти на межі з її дугою. Нижній надсерцевий параганглій залягає в ділянці виходу з аорти лівої вінцевої артерії.

*Приаортові тіла, або аортові клубочки* складаються з правої та лівої частин. Кожна частина має вигляд тяжа, що залягає на бічній поверхні черевної аорти. Довжина правої частини становить 8-20мм, лівої частини – 8–15мм, товщина дорівнює 2–3мм. У дітей першого року життя аортові клубочки найбільші: у немовлят довжина приаортових тіл дорівнює 8–15мм, а товщина 2–3мм, у дітей грудного віку довжина цих утворів досягає 30мм. Обидва тяжі інколи з'єднані між собою смужкою хромафінних клітин, розміщених попереду аорти. Приаортові тіла зв'язані з гілками нижніх грудних і поперекових вузлів симпатичного стовбура.

*Куприковий клубочок* непарний, розташований на передній поверхні верхівки куприка і має довжину приблизно 2,5мм.

**Функція.** Функція парагангліїв аналогічна функції мозкової речовини наднирників. Вони містять хромафінні клітини, що продукують катехоламіни, наприклад, адреналін, який підтримує тонус симпатичної системи і має судинозвужуючі властивості. Гіперпродукція катехоламінів може бути викликана розвитком гормонально активної пухлини хромафінної тканини парагангліїв. Найчастішим симптомом захворювання є підвищений артеріальний тиск. Хворий неспокійний, блідий, спостерігаються болі у ділянці серця, потім приєднується нудота, блювота, головний біль, судорги.

**Іннервація** парагангліїв подібна до іннервації мозкової речовини надниркових залоз. **Кровоностачують** параганглії гілочки, що відходять від сусідніх найменших артерій. **Інволюція** парагангліїв починається у півторарічних дітей і закінчується в юнацькому віці.

### *Контрольні запитання до теми*

#### *„Морфо-функціональна характеристика залоз внутрішньої секреції”*

1. Гіпофіз: джерело розвитку, топографія, анатомічна та гістологічна будова.
2. Гормони передньої частки гіпофіза (їх властивості та значення).
3. Вплив гормону росту на метаболізм вуглеводів і жирів.

4. Гормони проміжної частки гіпофіза. Контроль за пігментацією шкіри.
5. Гормони задньої частки гіпофіза. Гіпоталамічний контроль за виділенням гормону росту.
6. Порушення функцій гіпофіза.
7. Вікові особливості.
8. Топографія, гістологічна та анатомічна будова щитоподібної залози.
9. Будова фолікулів щитоподібної залози.
10. Гормони щитоподібної залози, їх значення.
11. Привести приклади порушень функції щитоподібної залози.
12. Регуляція гормональної діяльності щитоподібної залози.
13. Вікові особливості щитоподібної залози.
14. Топографія і анатомічна будова паращитоподібних залоз.
15. Фізіологічне значення гормонів паращитоподібних залоз.
16. Функції паратгормону. Гіпо- та гіперфункція.
17. Вікові особливості паращитоподібних залоз.
18. Вилочкова залоза: її значення, топографія, будова.
19. Гормони тимусу, їх фізіологічне значення.
20. Вікові особливості тимусу.
21. Топографія й анатомічна будова підшлункової залози.
22. Особливості будови ендокринної частини підшлункової залози.
23. Назвіть два основні види залозистих клітин підшлункових ostrivciv. Які гормони вони виділяють? Значення цих гормонів.
24. Біологічні та фізіологічні ефекти інсуліну. Регуляція секреції інсуліну.
25. Функції глюкагону та соматостатину. Гіпо- і гіперфункція.
26. Гомеостаз глюкози. Цукровий діабет.
27. Вікові особливості ендокринної функції підшлункової залози.
28. Топографія і анатомічна будова надниркових залоз.
29. Гормони мозкової речовини надниркових залоз; їх значення.
30. Гормони кіркової речовини наднирників, їх значення.
31. Регуляція синтезу і секреції гормонів наднирників.
32. Вікові особливості наднирників.
33. Чоловічі статеві гормони та їх функції.
34. Жіночі статеві гормони та їх функції.
35. Регуляція синтезу і секреції гормонів статевих залоз.
36. Вікові особливості ендокринної функції статевих залоз.
37. Топографія, гістологічна та анатомічна будова епіфіза.
38. Функціональна активність епіфізу
39. Параганглії, топографія та анатомо-гістологічна будова. Функції парагангліїв.

### ***Тести для самоконтролю***

*1. Секретами називаються речовини, які виробляються:*

1) тільки залозами зовнішньої секреції; 2) тільки залозами внутрішньої секреції; 3) залозами внутрішньої та зовнішньої секреції.

*2. Залози внутрішньої секреції виробляють:*

1) медіатори та травні соки; 2) гормони; 3) ферменти; 4) вітаміни.

3. *Продукти залоз внутрішньої секреції поступають в:*

1) травний тракт; 2) кров; 3) нирки; 4) гіпоталамус.

4. *Біологічно активні речовини – гістогормони утворюються в:*

1) залозах внутрішньої секреції; 2) травних залозах; 3) усіх тканинах в процесі обміну речовин; 4) легенях.

5. *Назвіть залози внутрішньої секреції:*

1) гіпофіз, епіфіз, щитовидна залоза, паращитовидні та надниркові залози;

2) гіпофіз, підшлункова залоза, щитовидна залоза, паращитовидні та надниркові залози, потові залози;

3) гіпофіз, епіфіз, щитовидна залоза, слинні, статеві та надниркові залози;

4) слинні залози, гіпофіз, щитоподібна та підшлункова залози, надниркові залози.

6. *Назвіть залози змішаної секреції:*

1) гіпофіз, епіфіз, щитовидна залоза; 2) гіпофіз, статеві;

3) гіпофіз, підшлункова; 4) статеві, підшлункова.

7. *Вищий підкорковий ендокринний регулятор – гіпоталамус виділяє нейросекрети:*

1) серотонін; 2) пролактин; 3) ліберини і статини; 4) адреналін та норадреналін.

8. *Гормони регулюють біосинтез білків, впливаючи на:*

1) аденілатциклазу клітинної мембрани; 2) ферменти окислювальних систем цитоплазми; 3) генетичні механізми клітинного ядра; 4) аденілатциклазу клітинної мембрани та ферменти окислювальних систем цитоплазми.

9. *Рилізінг-гормони гіпоталамуса регулюють діяльність:*

1) нейрогіпофізу; 2) наднирників та інших периферичних залоз; 3) аденогіпофіза;

4) нейрогіпофіза, наднирників та інших периферичних залоз.

10. *В гіпоталамусі синтезуються:*

1) тільки рилізінг-гормони, що регулюють діяльність передньої частки гіпофіза; 2)

тільки гормони вазопресин і окситоцин, що надходять у задню частку гіпофіза; 3)

рилізінг-гормони і гормони нейрогіпофіза; 4) тропні гормони.

11. *Які з перерахованих залоз розвиваються з ектодерми?*

а) гіпофіз; б) мозкова речовина наднирників;

в) кіркова речовина наднирників; г) епіфіз.

12. *Які з перерахованих залоз мають ентодермальне походження?*

1) щитоподібна залоза; 2) кіркова речовина наднирників;

3) мозкова речовина наднирників; 4) гіпофіз.

13. *Які з перерахованих залоз розвиваються з мезодерми?*

1) виличкова залоза; 2) щитоподібна залоза;

3) кіркова речовина надниркових залоз; 4) мозкова речовина надниркових залоз.

14. *Яка залоза виконує провідну роль в системі ендокринних органів?*

1) гіпофіз; 2) щитоподібна залоза;

3) надниркова залоза; 4) підшлункова залоза.

15. *Які залози відносяться за походженням до бронхіогенної групи?*

1) острівці підшлункової залози; 2) виличкова залоза;

3) аденогіпофіз; 4) щитоподібна залоза.

16. *Термін „гіперфункція залози” означає:*

1) збільшення розмірів залози; 2) зменшення розмірів залози;

3) посилення секреції гормонів залозою; 4) зниження секреції гормонів залозою.

17. Назвіть місцеві (тканинні) гормони:

1) простагландини; 2) мелатонін; 3) гастрин; 4) прогестрон.

18. Для ендокринних залоз характерні всі нижче перераховані ознаки, окрім:

1) відсутність вивідних проток; 2) наявність слабо розвиненої судинної системи;

3) наявність капілярів синусоїдального типу; 4) вони є паренхіматозними за структурою.

19. У якому з відділів підшлункової залози сконцентрована найбільша кількість панкреатичних вузликів?

1) у головці; 2) у тілі; 3) у хвості; 4) розкидані рівномірно.

20. Які з перерахованих гормонів виробляються підшлунковою залозою?

1) глюкагон; 2) тироксин; 3) гідрокортизон; 4) інсулін.

21. Основна роль внутрішньосекреторної частини підшлункової залози полягає в регуляції:

1) вуглеводного обміну; 2) жирового обміну; 3) білкового обміну; 4) фосфорно-кальцієвого обміну.

22. Клітинами, що синтезують інсулін є:

1)  $\alpha$ -клітини; 2)  $\beta$ -клітини; 3)  $\delta$ -клітини; 4) P-клітини.

23. Корою наднирників синтезуються гормони:

1) мінерало- і глюкокортикоїди; 2) статеві гормони; 3) адреналін і норадреналін; 4) вазопресин і окситоцин.

24. Які з перерахованих утворень межують з медіальним краєм правого наднирника?

1) шлунок; 2) нижня порожниста вена; 3) підшлункова залоза; 4) аорта.

25. Які з перерахованих гормонів виробляються в кірковій речовині наднирників?

1) адреналін; 2) альдостерон; 3) гідрокортизон; 4) норадреналін.

26. Які органи межують з передньою поверхнею правого наднирника?

1) дванадцятипала кишка; 2) підшлункова залоза; 3) шлунок; 4) печінка.

27. Які органи межують з передньою поверхнею лівого наднирника?

1) дванадцятипала кишка; 2) підшлункова залоза; 3) шлунок; 4) аорта.

28. У якій з ділянок надниркових залоз виділяється гідрокортизон?

1) клубочкова зона; 2) сітчаста зона; 3) пучкова зона; 4) мозкова речовина.

29. У якій з ділянок надниркової залози виділяється альдостерон?

1) клубочкова зона; 2) сітчаста зона; 3) пучкова зона; 4) мозкова речовина.

30. У якій з ділянок надниркової залози виділяється адреналін?

а) клубочкова зона; б) сітчаста зона; в) пучкова зона; г) мозкова речовина.

31. У якій з ділянок наднирників виділяються андрогени?

1) клубочкова зона; 2) пучкова зона; 3) сітчаста зона; 4) мозкова речовина.

32. Які з перерахованих гормонів виробляються мозковою речовиною надниркових залоз?

1) адреналін; 2) альдостерон; 3) гідрокортизон; 4) норадреналін.

33. Вкажіть фізіологічні ефекти адреналіну:

1) підвищує скоротливість і збудливість міокарду;

2) збільшує частоту серцевих скорочень; 3) підвищує артеріальний тиск;

4) пригнічує лімфопоез і утворення антитіл.

34. До розвитку якого захворювання призводить хронічна недостатність кори наднирників?

1) Базедової хвороби; 2) хвороби Адіссона; 3) хвороби Реклінгхаузена; 4) мікседеми.

35. Протизапальною дією володіє:

1) інсулін; 2) гідрокортизон; 3) норадреналін; 4) окситоцин.

36. При вираженій гіпофункції наднирників розвивається:

1) бронзова або Аддісонова хвороба; 2) мікседема; 3) акромегалія; 4) цукровий діабет.

37. Які з перерахованих гормонів виробляються щитоподібною залозою?

1) адреналін; 2) тироксин; 3) гідрокортизон; 4) трийодтиронін.

38. Основна роль кальцитоніну полягає в регуляції:

1) вуглеводного обміну; 2) жирового обміну; 3) білкового обміну; 4) фосфорно-кальцієвого обміну.

39. Щитоподібна залоза:

1) розташовується на рівні 5-7 трахеайних напівкілець;  
2) зміщується разом з гортанню під час акту ковтання;  
3) кровопостачається гілками внутрішньої сонної артерії;  
4) розвивається з місця з'єднання передніх 2/3 і задньої 1/3 язика.

40. Де розташовується щитоподібна залоза?

1) на рівні стравоходу і трахеї; 2) на рівні гортані і верхнього відділу трахеї;  
3) на рівні м'язів, що лежать вище під'язикової кістки; 4) на рівні біфуркації трахеї.

41. Поперечний розмір щитоподібної залози у дорослого досягає:

1) 50-60 мм; 2) 30-40 мм; 3) 30-50 мм; 4) 40-60 мм.

42. Щитоподібна залоза кровопостачається від зовнішньої сонної артерії:

1) двома верхніми щитоподібними артеріями; 2) двома нижніми щитоподібними артеріями;  
3) трьома верхніми щитоподібними артеріями; 4) однією верхньою щитоподібною артерією.

43. Венозна кров від щитоподібної залози відтікає:

1) по верхніх щитоподібних венах у внутрішню яремну вену;  
2) по нижніх щитоподібних венах у внутрішню яремну вену;  
3) по верхніх і середніх щитоподібних венах у внутрішню яремну вену;  
4) по нижній щитоподібній вені у внутрішню яремну вену.

44. Нерви щитоподібної залози йдуть від:

1) шийних вузлів правого і лівого симпатичного стовбурів;  
2) шийних стовбурів лівого симпатичного стовбура і діафрагмального нерва;  
3) шийних стовбурів правого симпатичного стовбура і діафрагмального нерва;  
4) шийних вузлів правого і лівого симпатичного стовбурів і блукаючого нерва.

45. Назвіть йодовмістні гормони щитоподібної залози:

1) кальцитонін; 2) катакальцин; 3) тироксин; 4) трийодтиронін.

46. Позначення  $T_4$  є синонімом:

1) тестостерону; 2) тироксину; 3) трийодтироніну; 4) тирозину.

47. Структурно-функціональною одиницею щитоподібної залози є:



1) колоїд; 2) фолікул; 3) часточка; 4) трабекула.

48. Назвіть основний хімічний елемент колоїду щитоподібної залози:

1) фосфор; 2) калій; 3) залізо; 4) йод.

49. Щитоподібна залоза виробляє і виділяє в кров:

1) тільки один гормон – тироксин; 2) тільки трийодтиронін; 3) тільки тироксин та трийодтиронін; 4) тироксин, трийодтиронін, кальцитонін.

50. При гіперфункції щитоподібної залози (Базедова хвороба) частота серцевих скорочень:

1) збільшується; 2) зменшується; 3) не змінюється.

51. Кретинізм виникає:

1) під час гіперфункції щитоподібної залози; 2) під час гіпофункції щитоподібної залози у дітей; 3) під час гіпофункції щитоподібної залози у дорослих людей.

52. Характерними ознаками недостатності функції щитоподібної залози (мікседема) є:

1) збільшення маси тіла; 2) відкладання жиру і збільшення кількості тканинної рідини;

3) зниження основного обміну та відкладання жиру і збільшення кількості тканинної рідини; 4) збільшення основного обміну і підвищений синтез м'язових білків.

53. В організмі дорослих гіпотиреоз призводить до розвитку:

1) мікседеми; 2) тетанії; 3) кретинізму; 4) цукрового діабету.

54. Базедова хвороба характеризується:

1) зниженням основного обміну; 2) висока збудливість, збільшення пульсу, підвищенням основного обміну речовин; 3) ожиріння, збільшення глікогену в печінці; 4) зниженням основного обміну; висока збудливість, збільшення пульсу, підвищенням основного обміну речовин.

55. При недостатньому надходженні з їжею і водою йоду виникає:

1) ендемічний зоб; 2) тремор; 3) базедова хвороба; 4) гігантизм.

56. При обстеженні 10-річної дитини виявлено ознаки затримки фізичного та психічного розвитку. Вказати, з дефіцитом якого гормону це пов'язано:

1) кальцитоніну; 2) тироксину; 3) інсуліну; 4) паратгормону; 5) гонадотропіну.

57. Основна роль паращитоподібних залоз полягає в регуляції:

1) вуглеводного обміну; 2) жирового обміну;  
3) білкового обміну; 4) фосфорно-кальцієвого обміну.

58. Скільки зазвичай буває паращитоподібних залоз?

1) 2; 2) 6; 3) 4; 4) 8.

59. Де розташовуються паращитоподібні залози?

1) на передній поверхні бічних часток щитоподібних залоз;  
2) на задній поверхні бічних часток щитоподібних залоз;  
3) на бічних поверхнях бічних часток щитоподібних залоз;  
4) на передньо-бічних поверхнях бічних часток щитоподібних залоз.

60. Дія кальцитоніну на фосфорно-кальцієвий обмін полягає в:

1) зменшенні реабсорбції кальцію, фосфору і натрію в каналцях нирки;  
2) збільшенні реабсорбції кальцію, фосфору і натрію в каналцях нирки;  
3) зменшення змісту кальцію в крові;

4) збільшенні вмісту кальцію в крові.

61. Основна роль вилочкової залози полягає в регуляції:

- 1) вуглеводного обміну;
- 2) жирового обміну;
- 3) білкового обміну;
- 4) клітинного імунітету.

62. У якому віці вилочкова залоза досягає найбільшого розміру?

- 1) від 1 до 10 років;
- 2) від 20 до 30 років;
- 3) від 10 до 15 років;
- 4) від 3 до 10 років.

63. Де розташовується вилочкова залоза?

- 1) у передній частині нижнього середостіння;
- 2) у передній частині верхнього середостіння;
- 3) у задній частині верхнього середостіння;
- 4) у передній частині нижнього середостіння.

64. Які частки розрізняють у вилочковій залозі?

- 1) верхню і нижню;
- 2) передню і задню;
- 3) праву і ліву;
- 4) передньо-верхню і задньо-нижню.

65. До чого прилягає задня поверхня вилочкової залози?

- 1) до грудини;
- 2) до трахеї;
- 3) до перикарду;
- 4) до плеври.

66. Де знаходиться нижня межа вилочкової залози у дорослих?

- 1) відповідає V ребру;
- 2) відповідає IV ребру;
- 3) відповідає III ребру;
- 4) відповідає II ребру.

67. Що відбувається у вилочковій залозі в період інволюції?

- 1) заміщається жировою тканиною;
- 2) заміщається сполучною тканиною;
- 3) заміщається жировою і сполучною тканиною;
- 4) заміщається епітеліальною тканиною.

68. З якої речовини складається паренхіма часточок вилочкової залози?

- 1) тільки мозкової;
- 2) тільки кіркової;
- 3) кіркового і мозкової;
- 4) клубочкової зони.

69. Тимус кровопостачається від:

- 1) внутрішньої грудної артерії;
- 2) дуги аорти;
- 3) від плечеголовного стовбура;
- 4) від всіх вищеперерахованих судин.

70. У які венозні судини відбувається відтік крові від тимуса?

- 1) у підключичні вени;
- 2) у внутрішні грудні вени;
- 3) у плечеголовні вени;
- 4) у плечеголовні і у внутрішні яремні вени.

71. До якої групи залоз відноситься вилочкова залоза?

- 1) до ектодермальних залоз неврогенної групи;
- 2) до мезодермальних залоз;
- 3) до бронхіогенної групи залоз;
- 4) до ентодермальних залоз кишкової трубки.

72. Де лежить придаток мозку (гіпофіз)?

- 1) попереду від турецького сідла;
- 2) позаду турецького сідла;
- 3) у ямці турецького сідла;
- 4) збоку від турецького сідла.

73. До 20-річного віку маса гіпофіза досягає максимуму і рівна:

- 1) 430-470 міліграм;
- 2) 450-500 міліграм;
- 3) 530-560 міліграм;
- 4) 570-590 міліграм.

74. З чим з'єднаний придаток мозку за допомогою гіпофізарної ніжки?

- 1) з головним мозком, з сірим горбом, з лійкою;
- 2) з мозочком і довгастим мозком;
- 3) із спинним і довгастим мозком;
- 4) з мозочком і середнім мозком.

75. Чим кровопостачається гіпофіз?

- 1) верхньою та середньою гіпофізарними артеріями;

- 2) верхньою та нижньою гіпофізарними артеріями;  
 3) передньою та задньою гіпофізарними артеріями;  
 4) передньою та нижньою гіпофізарними артеріями.
76. Якими нервовими волокнами забезпечується іннервація гіпофізу?  
 1) чутливими і руховими; 2) симпатичними і парасимпатичними;  
 3) симпатичними і чутливими; 4) симпатичними.
77. Назвіть гормони передньої частки гіпофіза?  
 1) соматотропний; 2) фоллікулостимулювальний; 3) окситоцин; 4) вазопресин.
78. Назвіть гормон задньої частки гіпофіза:  
 1) тиреотропний; 2) адренокортикотропний; 3) вазопресин; 4) гонадотропний.
79. Збільшення секреції соматотропного гормону у дітей призводить до:  
 1) акромегалії; 2) карликовості; 3) гігантизму; 4) хвороби Реклінгхаузена.
80. Які гормони гіпофізу складаються із 9 амінокислотних залишків і шість із них є однаковими?  
 1) альдостерон; 2) окситоцин; 3) тироксин; 4) АКТГ, тиреотропний гормон; 5) вазопресин.
81. Рілізінг-фактори, які стимулюють вироблення гормонів тропів гіпофіза називаються:  
 1) статини; 2) ліберини; 3) індуктори; 4) медіатори.
82. Рілізінг-фактори, які пригнічують вироблення гормонів тропів гіпофіза називаються:  
 1) статини; 2) ліберини; 3) індуктори; 4) медіатори.
83. Похідним проміжного мозку є:  
 1) передня частка гіпофіза; 2) проміжна частина гіпофіза;  
 3) задня частка гіпофіза; 4) вся залоза.
84. Фізіологічна дія інтермедину полягає в:  
 1) стимуляції скорочень мускулатури матки; 2) регуляції реабсорбції води в ниркових каналцях; 3) стимуляції відкладення пігменту в епітелії шкіри;  
 4) підтримці фосфорно-кальцієвого гомеостазу.
85. Всі нижче вказані твердження вірні, окрім:  
 1) гіпофіз розвивається з мезодерми;  
 2) гіпофіз розташовується в ямці турецького сідла;  
 3) обидві частки гіпофіза мають окреме кровопостачання;  
 4) гіпофіз – апокринова залоза.
86. Назвіть гормон проміжної частини гіпофіза:  
 1) вазопресин; 2) окситоцин; 3) мелатонін; 4) інтермедин.
87. Антидіуретичний гормон (вазопресин) виробляється в:  
 1) передній частці гіпофіза; 2) гіпоталамусі; 3) проміжній частці гіпофіза;  
 4) підшлунковій залозі.
88. Окситоцин нейрогіпофіза:  
 1) стимулює скорочення гладких м'язів матки; 2) сприяє сечоутворенню;  
 3) стимулює виділення молока; 4) регулює шкірну пігментацію.
89. Тропні гормони гіпофіза стимулюють:  
 1) виличкову залозу та парашитоподібні залози;  
 2) щитоподібну залозу, кору наднирників та статеві залози;

3) епіфіз та підшлункову залозу.

90. Сечоутворення регулює гормон:

1) АКТГ; 2) ФСГ; 3) вазопресин; 4) лютеїнізуючий гормон.

91. Які клітини знаходяться в часточках епіфіза мозку?

1) пінеалоцити; 2) лімфоцити; 3) паратиреоцити; 4) тиреоцити.

92. Якими судинами кровопостачається епіфіз?

1) гілками задньої мозкової і верхньої мозочкової артерії;

2) гілками передньої мозкової і верхньої мозочкової артерії;

3) гілками передньої мозкової артерії;

4) гілками середньої мозкової артерії.

93. Якими нервовими волокнами іннервується епіфіз?

1) чутливими; 2) руховими; 3) парасимпатичними; 4) симпатичними.

94. Назвіть речовини, що продукуються шишкоподібним тілом:

а) пролактин; б) мелатонін; в) серотонін; г) інтермедин.

95. Який з нижче перерахованих гормонів відноситься до статевих:

1) естроген; 2) гонадотропін; 3) вазопресин; 4) окситоцин.

96. Як називаються чоловічі статеві гормони?

1) прогестерони; 2) фоллікуліни; 3) андрогени; 4) естроген.

97. Все нижче написано вірно, окрім:

1) шишкоподібне тіло – це парний орган; 2) пінеалоцити – це клітини шишкоподібного тіла;

3) шишкоподібне тіло відноситься до епіталамусу проміжного мозку;

4) мелатонін є антагоністом інтермедіна.

98. Пінеалоцити – це клітини:

1) підшлункової залози; 2) шишкоподібного тіла; 3) гіпофіза; 3) щитоподібної залози.

99. Клітини парагангліїв мають здатність зв'язувати солі:

1) міді; 2) залоза; 3) хрому; 4) кобальту.

100. Найбільше скупчення парагангліїв спостерігається:

1) у передньому середостінні; 2) заочеревинно навколо аорти;

3) у ліктьовій ямці; 4) у ділянці коренів легень.

101. Хромаффінні клітини продукують:

1) статини; 2) ліберини; 3) дофамін; 4) катехоламіни.

102. Тільця Гассаля розташовуються в:

1) надниркових залозах; 2) парагангліях; 3) виличковій залозі; 4) яєчниках.

103. Чим представлена ендокринна частина яєчка?

1) клітинами Сертолі; 2) пінеалоцитами; 3) клітинами Лейдіга; 4) котіледонами.

104. У якому органі розвивається жовте тіло вагітності?

1) у яєчнику; 2) у матці; 3) у плаценті; 4) у маткових трубах.

105. Який гормон виробляється клітинами жовтого тіла вагітності?

1) пролактин; 2) прогестерон; 3) хоріонний гонадотропін; 4) естрадіол.

106. Глюкагон є антагоністом:

1) тироксину; 2) пролактину; 3) інсуліну; 4) прогестерону.

107. З недостатнім виробленням якого гормону пов'язаний розвиток цукрового діабету?

1) вазопресину; 2) глюкагону; 3) інсуліну; 4) кальцитоніну.

*108. Де синтезується пролактин:*

1) у яєчниках; 2) у молочній залозі; 3) у гіпофізі; 4) у кірковій речовині наднирників.

*109. Все нижче наведене вірне, окрім:*

- 1) тироксин є антагоністом паратгормона;
- 2) ендокринні залози мають вивідні протоки;
- 3) інтермедії стимулює відкладення пігменту в шкірі;
- 4) трийодтиронін має більш виражений ефект, ніж тироксин.

*110. Який орган ендокринної системи бере участь в регуляції циркадних (добових) ритмів?*

1) гіпофіз; 2) хромафінні тельця; 3) епіфіз; 4) наднирники.

*112. Все нижче перераховане вірне, окрім:*

- 1) розвиток цукрового діабету пов'язаний з нестачею антидіуретичного гормону;
- 2) адреналін виробляється в кірковій речовині надниркових залоз;
- 3) кальцитонін виробляється парафоллікулярними клітинами щитоподібної залози;
- 4) хоріонний гонадотропін продукується плацентою.

*113. Клітини Лейдіга продукують:*

1) естроген; 2) адреналін; 3) тестостерон; 4) прогестерон.

*114. Який з нижче перерахованих гормонів стимулює скоротливу активність мускулатури матки?*

1) пролактин; 2) окситоцин; 3) прогестерон; 4) фоллікулостимулювальний гормон.

*115. Назвіть ендокринні залози, що мають в своїй структурі фолікули;*

1) гіпофіз; 2) яєчники; 3) щитоподібна залоза; 4) підшлункова залоза.

*116. Які з нижче перерахованих гормонів не виробляються щитоподібною залозою?*

1) каліцитонін; 2) тиротропний гормон; 3) тироксин; 4) трийодтиронін.

*117. Всі нижче перераховані твердження вірні, окрім:*

- 1) альдостерон – це мінералокортикоїд; 2) кортикостерон – це глюкокортикоїд;
- 3) місце вироблення альдостерону – клубочкова зона кіркової речовини надниркових залоз;
- 4) місце вироблення кортизола – сітчаста зона кіркової речовини надниркових залоз.

## СУТНІСТЬ ОБМІНУ РЕЧОВИН

Перебіг усіх без винятку процесів життєдіяльності організму проходить у тісному та нерозривному зв'язку з процесами обміну речовин та енергії. Живі організми є відкритими системами, оскільки між організмом і навколишнім середовищем постійно відбувається обмін речовин і енергії.

Організм людини споживає кисень, воду, вуглеводи, жири, білки, мінеральні солі, вітаміни, а виводить вуглекислий газ, воду, сечовину, сечову кислоту й у незначній кількості інші речовини. Із спожитих харчових речовин синтезуються специфічні для організму білки, нуклеїнові кислоти, ліпіди, вуглеводи, з яких будуються клітини, їх мембрани, органели. Разом з тим, клітини руйнують макромолекули шляхом гідролізу й окиснюють продукти розпаду (глюкозу, жирні кислоти, органічні кислоти) для того, щоб отримати енергію. Тому, вивчення обміну речовин та енергії є обов'язковою передумовою дослідження функціонального стану органів і систем організму.

Обмін речовин включає процеси споживання, нагромадження, перетворення, використання і видалення речовин та енергії, завдяки чому живі організми ростуть, розвиваються, розмножуються в умовах навколишнього середовища, а також пристосовуються до його постійних змін. Ця енергія використовується для підтримки дихання, кровообігу, температури тіла, для здійснення скорочень м'язів при рухах тіла, виконанні роботи, різних поведінкових реакціях.

Обмін речовин включає в себе не лише процеси взаємодії з довкіллям, а й процеси взаємодії обміну речовин в самому організмі – метаболізм. Тому, у ширшому значенні термін «метаболізм» рівнозначний «обміну речовин і енергії», а в більш точному і вузькому значенні «метаболізм» означає проміжний обмін, тобто перетворення речовин усередині клітин з моменту їх надходження до утворення кінцевих продуктів.

***Обмін речовин (метаболізм) полягає в біологічному окисненні (аеробному чи анаеробному) органічних енерговмісних речовин із використанням енергії, що виділяється при цьому, для життєвих процесів.***

*Обмін речовин (метаболізм) – це єдність двох нерозривно пов'язаних між собою процесів – асиміляції (анаболізму) та дисиміляції (катаболізму).*

*Дисиміляція* (лат. *dissimilis* – несхожий), або катаболізм, – розпад органічних речовин (білків, жирів, вуглеводів, нуклеїнових кислот та ін.) в організмі на простіші речовини. Найпростішими кінцевими продуктами дисиміляції є вода, вуглекислий газ і аміак. У процесі дисиміляції вивільняється енергія, яка перетворюється в тепло, в енергію фізіологічних процесів (екзергонічні реакції). За рахунок накопиченої в процесі дисиміляції в АТФ енергії здійснюються різноманітні функції організму, проходять процеси відновлення.

*Асиміляція* (лат. *assimilatio* – уподобання), або анаболізм, – переробка організмом поживних речовин їжі у речовини самого організму. В процесі

асиміляції відбувається утворення живої матерії, засвоєння клітинами речовин, що надходять в організм з довкілля, синтез більш складних хімічних сполук з простих. Кінцевим наслідком асиміляторних процесів є формування тканин і органів, ріст й розвиток організму, відновлення енергоресурсів, затрачених на процеси життєдіяльності. У реакціях анаболізму використовується енергія, що звільняється при катаболізмі (*ендергонічні реакції*).

Процеси обміну речовин та енергії в організмі здійснюються у три етапи (рис. 54).

*Перший етап* пов'язаний з надходженням речовин в організм (харчування та дихання), в процесі якого високомолекулярні білки, жири та вуглеводи розщеплюються до більш простих сполук (амінокислот, жирних кислот, гліцерину, глюкози), здатних переходити через стінку шлунково-кишкового тракту в кров і лімфу.

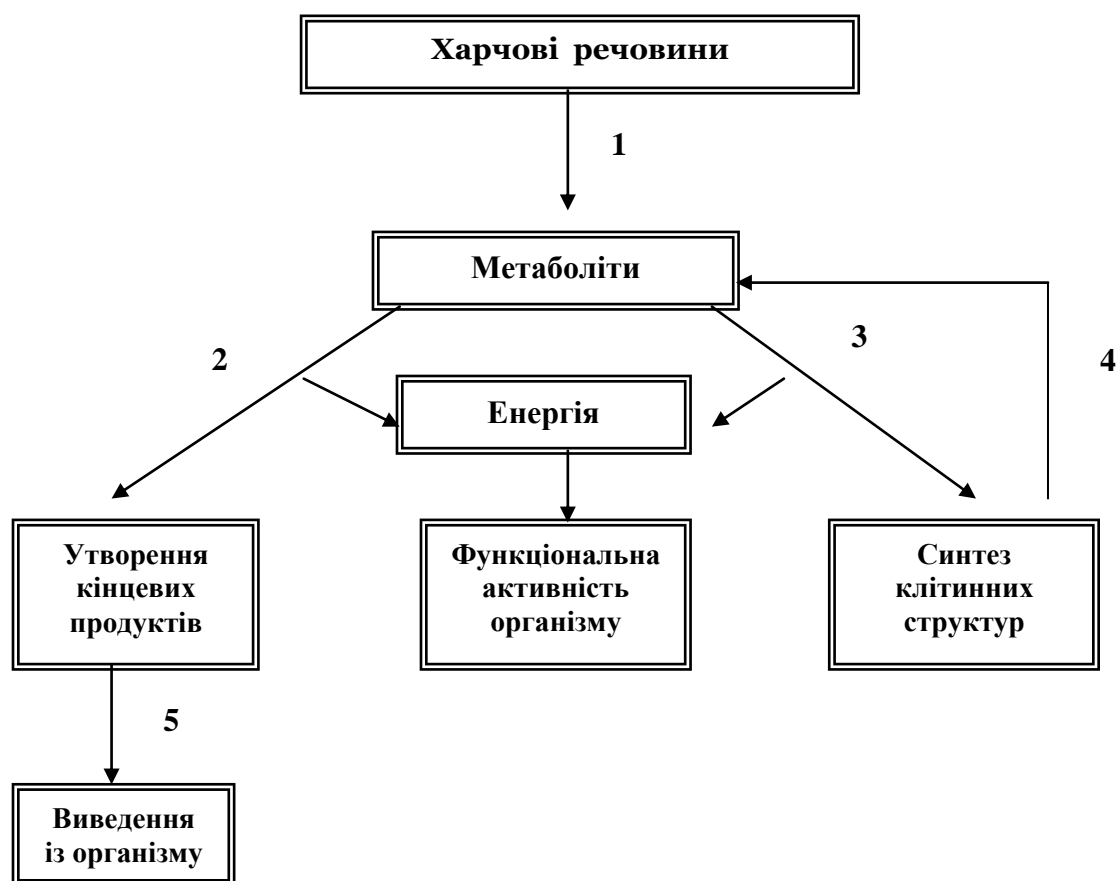


Рис. 54. Загальна схема обміну речовин та енергії: 1 – травлення; 2 – катаболізм; 3 – анаболізм; 4 – розпад структурно-функціональних компонентів клітин; 5 – виведення із організму.

*Другий етап* обміну речовин (внутріклітинний метаболізм, що включає два типи реакцій: *катаболізм* і *анаболізм*) настає з моменту надходження кінцевих продуктів травлення у клітину. Певна частина продуктів обміну першого етапу використовується в якості

будівельного матеріалу (пластична функція поживних речовин їжі), з іншої частини продуктів обміну, внаслідок складних біохімічних перетворень з допомогою окислювальних ферментів, вивільняється енергія. Фіксуючись у макроергічних зв'язках АТФ ця енергія забезпечує перебіг фізіологічних процесів і виконання зовнішньої роботи, а також відкладається про запас у вигляді жиру та глікогену.

*Третій, кінцевий, етап* обміну речовин полягає у виділенні з організму продуктів обміну через нирки, легені, потові залози і шлунково-кишковий тракт. Кінцевими продуктами обміну білків є вода, вуглекислий газ, аміак, сечовина; обмін вуглеводів і жирів завершується виділенням води і вуглекислого газу.

Для розуміння обміну речовин повинні бути відомими структура речовин, реакції, в які вони вступають, ферменти, які каталізують ці реакції, і регуляторні механізми, що забезпечують нормальний обмін речовин, швидкість послідовних реакцій, при яких відбувається перетворення початкового субстрату в кінцевий продукт. Сукупність таких послідовних реакцій перетворення біомолекули до певного продукту складає метаболічний шлях. Наприклад, речовина А перетворюється в кінцевий продукт С в результаті 6 послідовних ферментативних реакцій:



Ферменти, які каталізують ці послідовні стадії, утворюють мультиферментну систему: продукт першої реакції служить субстратом для наступної реакції, каталізується іншим ферментом тощо. Метаболічні шляхи в основному лінійні, проте можуть бути і циклічними, а із різноманітних метаболічних шляхів складається метаболізм.

Масштаби обміну речовин є величезними. Щоденне споживання дорослою людиною органічних речовин з їжею складає близько 0,6кг; за 40–50 днів маса органічних речовин, що надходить в організм, становить близько 25 кг, що відповідає загальній масі органічних речовин у тілі людини. Оскільки маса здорової людини зберігається постійною, то за цей період така ж маса речовин виведеться з організму. За 40 років людина споживає приблизно 6т твердої їжі й близько 38т води.

Таким чином, процеси метаболізму ділять на процеси катаболізму (дисиміляції) та анаболізму (асиміляції), основні особливості яких мають певні відмінності:



## Метаболізм

### Катаболізм

1. Розпад складних органічних молекул до більш простих кінцевих продуктів.
2. Важливі ключові реакції – окиснення метаболітів. Використовуються окиснені коферменти, виникають відновлені.
3. Виділяється вільна енергія (екзергонічні процеси). Частина її застосовується для утворення АТФ.
4. Із різних вихідних речовин утворюються однакові кінцеві продукти.
5. Проміжні продукти (метаболіти) і кінцеві продукти катаболізму можуть служити субстратами (вихідними речовинами) анаболізму.

### Анаболізм

1. Синтез складних органічних молекул із більш простих.
2. Важливі ключові реакції – відновлення. Використовуються відновлені форми коферментів, утворюються окиснені.
3. Затрачується енергія (ендергонічні процеси). Джерело енергії – АТФ, тобто, в кінцевому результаті, катаболічні процеси.
4. Однакові вихідні речовини утворюють різні кінцеві продукти.
5. Кінцеві продукти анаболізму служать вихідними речовинами катаболізму.

Отже, катаболізм і анаболізм – це взаємопов'язані, взаємодоповнювальні процеси, що поєднуються через систему АТФ-АДФ, відновлені й окиснені форми коферментів (НАДФН<sup>+</sup> і НАД<sup>+</sup>), субстрати і продукти.

Шлях катаболізму певної речовини і протилежний шлях синтезу цієї ж речовини звичайно дещо відрізняються. Наприклад, розпад глюкози до молочної кислоти в м'язах складається з 11 послідовних стадій, що каталізуються специфічними ферментами. Зворотний шлях (синтез глюкози з молочної кислоти) здійснюється в печінці й включає 8 ферментативних стадій, спільних із катаболічним шляхом, і 3 стадії, відмінні від нього. Аналогічне спостерігається під час синтезу і розпаду жирних кислот, білків, нуклеїнових кислот. Завдяки неідентичності катаболічний і анаболічний шляхи регулюються незалежно один від одного. Протилежно спрямовані катаболічні й анаболічні шляхи відрізняються своєю локалізацією в клітині, що дає їм змогу відбуватись одночасно і використовувати енергію, яка звільняється під час розпаду речовин, для біосинтезу в інших місцях клітини. Наприклад, окиснення жирних кислот відбувається в мітохондріях, а синтез – у цитоплазмі.

У процесі катаболізму можна виділити три головні стадії (рис. 55). У *першій стадії* макромолекули білків, жирів і вуглеводів розпадаються до своїх мономерів (гексози, пентози, жирні кислоти, гліцерин, амінокислоти). На *другій стадії* ці метаболіти перетворюються в один спільний продукт – ацетил-КоА. Ці дві стадії складають специфічні шляхи катаболізму, тобто різні для білків, вуглеводів і ліпідів. На *третьій стадії* ацетил-КоА потрапляє в циклічний процес, який називається циклом лимонної кислоти (цикл

Кребса) і окислюється до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ . Перетворення піровиноградної кислоти в ацетил-КоА, цикл лимонної кислоти і ланцюг тканинного дихання відносять до загального шляху катаболізму, який завершує специфічні етапи розпаду вуглеводів, ліпідів і білків. Таким чином, під час катаболізму з різних вихідних речовин утворюються однакові кінцеві продукти.

Анаболізм також відбувається в кілька стадій, проте є відмінності між тваринами, рослинами і бактеріями щодо тих речовин, з яких починаються анаболічні шляхи. Фотосинтезуючі організми будують вуглеводи із  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ . В організмі тварин і людини анаболізм починається з піровиноградної кислоти, ацетил-КоА, з проміжних продуктів циклу лимонної кислоти. Із порівняно невеликої кількості простих молекул-попередників утворюється широкий набір різноманітних макромолекул.

Перетворення білків, ліпідів і вуглеводів складають центральні метаболічні шляхи, потоки метаболітів на яких досить великі (сотні чи десятки грам). В організмі є ще інші метаболічні шляхи, що характеризуються значно меншим потоком метаболітів (добовий синтез чи розпад вимірюється міліграмами), що становлять вторинний метаболізм, роль якого полягає в утворенні таких різних біологічно активних речовин, як коферменти, гормони, медіатори, пігменти.

Отже, основними функціями метаболізму є наступні:

- 1) постачання хімічної енергії, яка отримується шляхом розщеплення багатих енергією харчових речовин, синтезу макроергічних сполук (АТФ та інших), їх залучення до виконання різних видів роботи;
- 2) перетворення молекул харчових речовин у низькомолекулярні метаболіти (будівельні блоки), що в подальшому використовуються клітиною для побудови макромолекул;
- 3) синтез білків, ліпідів, полісахаридів, нуклеїнових кислот та інших клітинних компонентів із вище згаданих будівельних блоків із використанням енергії АТФ і НАДФН;
- 4) синтез і розпад низькомолекулярних, біологічно активних речовин, необхідних для виконання будь-яких специфічних функцій.

Усі метаболічні шляхи в кінцевому результаті взаємопов'язані та при порушенні будь-якого з них зазнають змін усі інші.

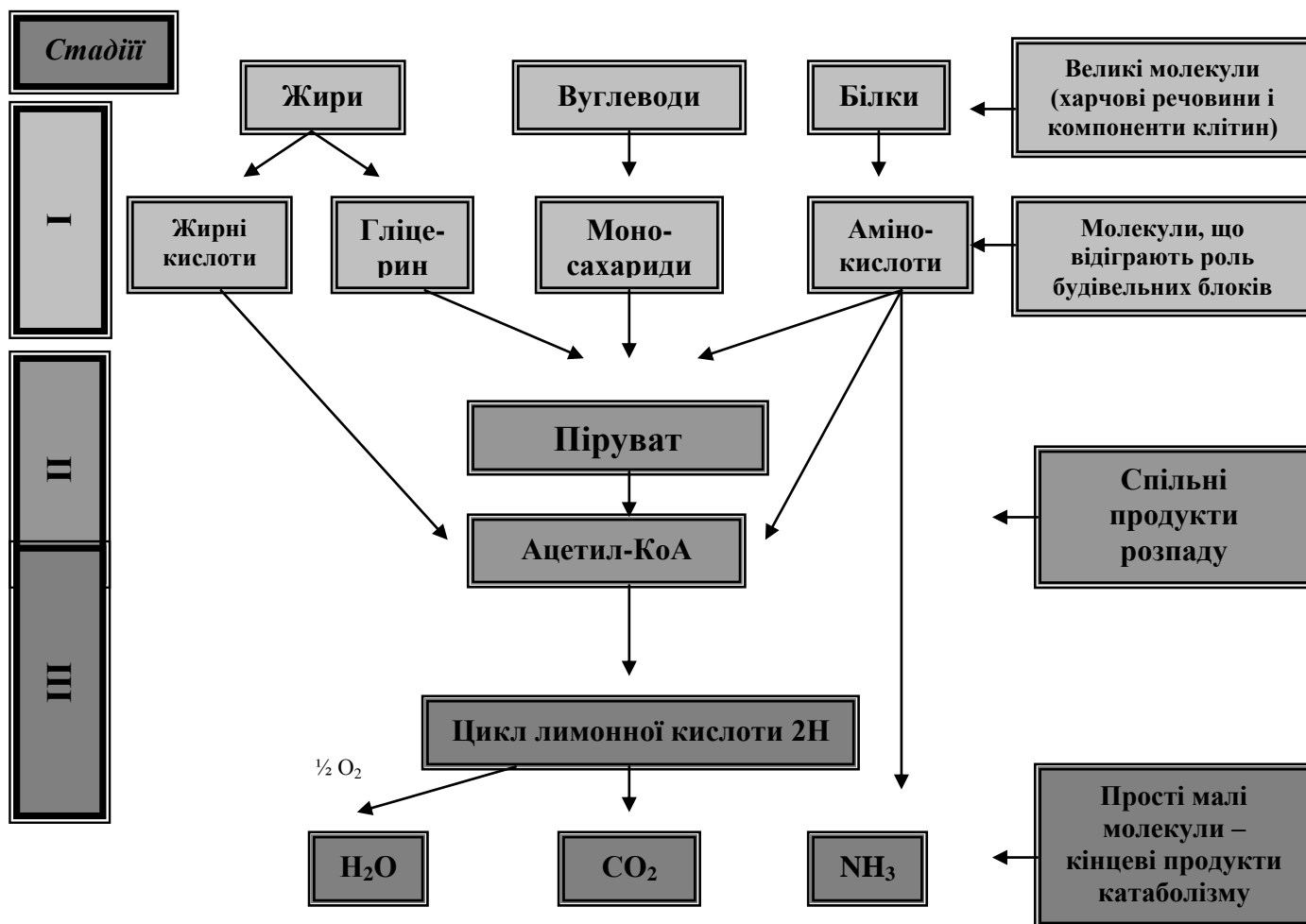


Рис. 55. Стадії катаболізму

Асиміляція та дисиміляція тісно пов'язан між собою і взаємообумовлені, проте не завжди взаємозрівноважені. В молодому та зрілому віці спостерігається значна інтенсифікація обох процесів при відносній перевазі асиміляції. В старості, навпаки, спостерігається деяка, поступово зростаюча з віком, перевага процесів дисиміляції.

**Загальна характеристика регуляції обміну речовин.** Організм здійснює тонку регуляцію метаболізму, забезпечуючи принцип максимальної економії. Швидкість катаболізму визначається не наявністю в організмі клітинного палива (глюкози, жиру), а потребою в енергії. Білки, нуклеїнові кислоти та їх структурні компоненти синтезуються тільки тоді, коли вони потрібні, й у такій кількості, яка необхідна. Надлишок харчових речовин відкладається в організмі тварин і людини. Такими запасними речовинами є глікоген і жир, а білки і нуклеїнові кислоти прозапас не відкладаються.

Є декілька видів регуляторних механізмів:

- 1) регуляція швидкості надходження метаболітів у клітину;
- 2) регуляція синтезу ферментів шляхом індукції та репресії;
- 3) регуляція активності наявних ферментів шляхом алостеричної регуляції (тобто можлива зміна просторової (третинної чи четвертинної) структури ферменту внаслідок приєднання до певної ділянки його молекули низькомолекулярної сполуки), ковалентної модифікації, активації проферментів.

В організмі людини клітини різних органів і тканин диференційовані для виконання специфічних біохімічних і фізіологічних функцій. Тому, існують системи – *нервова, ендокринна та судинна*, які узгоджують і координують роботу різних органів і тканин; в межах норми ці системи взаємодіють, доповнюючи одна одну.

*Нервова система* є центром переробки інформації та прийняття рішення. Сприймаючи імпульси від рецепторних полів, нервова система реагує на зміни умов довкілля (недостатність кисню, поживних речовин, води тощо), забезпечує відповідні пристосувальні реакції окремих органів і систем до цих змін. Біологічно активні речовини *ендокринної системи* виявляють вплив на процеси росту, розмноження і розвитку. Завдяки швидким адаптивним реакціям залози внутрішньої секреції забезпечують підтримання сталості внутрішнього середовища (рівня глюкози, жирів, макро- і мікроелементів тощо), синтез і розпад компонентів тканин в залежності від енергетичних потреб. *Судинна система* забезпечує: - транспортування кисню, органічних поживних речовин і мінеральних компонентів до клітин; - перенесення будівельних матеріалів, енергосубстратів біологічно активних речовин від одних тканин (органів) до інших); - виведення з організму токсинів і кінцевих продуктів обміну.

На інтенсивність метаболізму впливають наступні фактори:

- *м'язова робота*: підвищене споживання кисню спостерігається не лише під час роботи, але і протягом тривалого часу після її виконання;
- *споживання їжі*: відразу після їжі інтенсивність метаболізму збільшується за рахунок специфічної динамічної дії їжі, енергія якої є обов'язковою енергією, що витрачається на процеси асиміляції в організмі; специфічна динамічна дія їжі триває упродовж 4–6 год;
- *висока і низька температури навколишнього середовища*: якщо температура середовища стає нижчою за температуру тіла, то включаються механізми збереження тепла (наприклад, механізм

тремтіння), внаслідок чого інтенсивність метаболізму зростає; в тому випадку, коли висока температура навколишнього середовища підвищує температуру тіла, то виникає загальне прискорення процесів обміну та інтенсивність метаболізму також підвищується;

- *ріст, маса та площа поверхні тіла* (підвищують метаболізм);
- *стать* (у чоловіків інтенсивність метаболізму є дещо вищою, порівняно з жінками);
- *емоційний стан* (може підвищувати чи понижувати інтенсивність обміну речовин);
- *вік* (сповільнюється після 30 років життя);
- *температура тіла* (прямопропорційно її пониженню чи підвищенню);
- *йодовмісні гормони щитовидної залози та адреналін* (підвищують).

Для дорослого здорового організму провідним фактором, який визначає баланс процесів обміну речовин, є співвідношення між споживанням їжі й витратою енергії. Недостатнє харчування швидко призводить до зворотної мобілізації енергії із депонованих продуктів, однак тривале голодування чи неповноцінне харчування викликає незворотний розпад тканин. Процеси катаболізму часто переважають в умовах патології, тоді як у період одужання після захворювань, у процесі загоювання ран, у молодому організмі, який росте, та під час вагітності переважає анаболізм. Патологічно виражена перевага анаболізму може призвести до надмірного росту (гігантизм) чи ожиріння. Для біохімічної діагностики захворювань використовують той факт, що регуляторні механізми підтримують концентрацію ряду важливих метаболітів у певних межах (рівень норми), а при патології концентрація їх змінюється, причому ці зміни часто бувають специфічними для тієї чи іншої хвороби. Оскільки концентрація метаболітів змінюється і внаслідок споживання їжі, переходу від спокою до фізичної роботи, то дослідження проводять звичайно натще, після нічного сну.

**Методи вивчення обміну речовин.** У процесі вивчення обміну речовин насамперед цікавить, яких перетворень зазнають речовини (субстрати) і які ферменти їх каталізують, як забезпечуються енергією хімічні процеси, які поживні речовини потрапляють у клітини і як виводяться кінцеві продукти обміну.

Залежно від конкретної мети, вивчення обміну речовин здійснюється на різних рівнях структурної організації живого:

неушкодженому організмі, видалених окремому органі чи тканині, популяції клітин чи субклітинних компонентів.

Методи, що використовуються для вивчення обміну речовин, класифікують наступним чином.

### **1) Дослідження обміну речовин на рівні всього організму.**

Лабораторних тварин вигодовують штучними раціонами, в яких відсутня необхідна для організму речовина. На основі таких експериментів сформовано поняття про незамінні поживні речовини, які необхідні для підтримання на стаціонарному рівні обмінних процесів дорослого організму або для росту і розвитку молодого. Такі речовини обов'язково повинні потрапляти в організм із продуктами харчування. До незамінних поживних речовин віднесено вітаміни, деякі амінокислоти та поліненасичені жирні кислоти, мінеральні речовини, макро- і мікроелементи. Спостереження за людьми, в раціоні яких була недостатня кількість свіжих овочів і фруктів, показали, що вони хворіють на цингу, а у випадках обмеження надходження з продуктами харчування рослинних жирів у них спостерігається «курча сліпота». Результати аналогічних спостережень підтвердились в експериментах на тваринах і сприяли відкриттю вітамінів С, А тощо.

1.1. Балансові дослідження проводяться на всьому організмі та дають змогу встановити добову потребу та ступінь засвоєння певних речовин їжі. В основі балансових досліджень знаходиться визначення співвідношення між кількістю речовин, що потрапляють в організм, та кількістю речовин (або продуктів їх розщеплення), що виводяться з організму через органи виділення. Ці дослідження проводяться в так званих обмінних (метаболических) клітках, в яких для кожної експериментальної тварини вираховується кількість спожитих продуктів і виділених кінцевих метаболітів. Найчастіше вивчають азотний, водний та мінеральний баланси. Якщо в організм з їжею і водою потрапляє більше речовин, ніж виводиться, то має місце позитивний балансовий обмін. Наприклад, при позитивному балансі води спостерігається затримка води в організмі й зменшене її виділення з екскрементами та потом. Негативний баланс води супроводжується надмірним виділенням води, тобто тканини втрачають її. У тих випадках, коли надходження речовини в організм зрівноважується такою ж кількістю продуктів кінцевого обміну, то говорять про нульовий баланс. Оскільки балансові дослідження обміну речовин проводять, як правило, на різних лабораторних тваринах (морських свинках, щурах, мишах, курчатах), то результати можуть бути різними.

Найближчі до метаболізму людини результати можна одержати при проведенні балансових досліджень на мавпах та інших приматах. У клініці нерідко проводять балансові дослідження при вивченні обміну білків, води, мінеральних речовин у здорових і хворих людей. Цей метод досить інформативний і не має протипоказань для проведення.

1.2. Експериментальні нориці. Обмін речовин з допомогою цього методу вивчається в окремих органах чи тканинах за життя експериментальних тварин. Хірургічним способом у різних ділянках шлунково-кишкового тракту, зокрема на жовчних протоках тварин, створюють штучні нориці, а далі збирають кров чи лімфу, що надходить у відповідний орган і що відтікає від нього. Збирають також секрети, що виділяються у різних ділянках шлунково-кишкового тракту, і досліджують вміст окремих речовин та продуктів їх обміну. Метод дає можливість стежити за перетворенням сторонніх речовин, внесених в організм.

1.3. Катетеризація кровоносних судин. Вивчити вклад будь-якого органа організму в процесах метаболізму можливо з допомогою порівняння хімічного складу крові, що надходить до нього по артеріях і відтікає через вени. За допомогою цього методу досліджують також вплив на метаболізм специфічних речовин при введенні їх в артеріальну кров. Наприклад, катетеризація сонної артерії та яремної вени дає можливість з'ясувати роль мозку в перетворенні амінокислот, глюкози чи інших речовин, які можна додатково вводити через катетер в артерію, і стежити за зміною їх концентрації (або їх метаболітів) у венозній крові.

1.4. Ізотопні індикатори дають змогу маркувати специфічні ділянки ферментів або їх активні центри і стежити за перетворенням складових компонентів організму при їх додатковому надходженні в організм. У біології та медицині використовують ізотопи таких елементів, як Н, N, С, S, Р, О, а також I, Na, К, Fe і Са. Мічені сполуки одержують шляхом включення позначених атомів під час синтезу або біосинтезу цих сполук (наприклад, для одержання міченого альбуміну сироватки крові вносять у раціон тварин амінокислоту з радіоактивною міткою, а потім із плазми виділяють альбумін).

Метод ізотопних індикаторів є надзвичайно важливим для визначення швидкості процесів та з'ясування механізмів підтримання на постійному рівні тих чи інших компонентів. Він дає можливість стежити за шляхом перетворення даної речовини в організмі (у такому

випадку вводиться мічена ізотопом певна речовина, а далі досліджують появу ізотопної мітки в продуктах її перетворення).

Завдяки поєднанню специфічних імунологічних методів із методом ізотопних індикаторів з'явилася можливість оцінювати кількість деяких компонентів крові й метаболітів із низькою молекулярною масою. Цей метод, названий *радіоімунним аналізом*, базується на утворенні в експериментальній тварини антитіл у результаті ін'єкції антигенного білка чи речовини з низькою молекулярною масою, що не має антигенних властивостей, але перетворюється в гаптен, зв'язуючись із певним білковим переносником. Утворені антитіла, що спрямовані проти внесеного антигену, мітять (найчастіше йодом-125) і використовують для проведення специфічних реакцій антитіло-антиген у біологічній рідині.

Методом радіоімунного аналізу можна визначати нанограмові кількості речовин, швидкість зникнення введених речовин (за періодом напіврозпаду), інтенсивність розпаду речовини в судинній системі, локалізацію внесених речовин у тканинах-мішенях, а також ступінь зв'язування їх із специфічними рецепторами.

## **2. Дослідження in vitro.**

*2.1. Метод ізольованих органів.* Хірургічне виділення органів – один із найдавніших підходів до вивчення метаболізму (наприклад, відомості про метаболічну роль печінки були одержані в результаті спостережень за собаками, в яких хірургічно видалили печінку). Через ізольований орган безупинно прокачують поживну речовину (перфузія) і цим підтримують його життєдіяльність. Перфузію проводять за допомогою плазми крові, фізіологічного розчину, в які додають ті речовини, що підлягають вивченню. Досліджуючи склад рідини на вході й виході з органу, можна з'ясувати шляхи перетворення внесених речовин і роль відповідних органів у метаболізмі.

Значення цих методів помітно збільшилось з використанням ізотопних індикаторів. Наприклад, вводячи в артерію ізольованої печінки розчин глюкози і визначаючи її вміст на виході з органа (у венозній крові), встановлено, що глюкоза затримується в печінці. А наступні дослідження з використанням мічених атомів показали, що глюкоза в печінці окиснюється до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ , використовується на утворення глікогену, жирів та амінокислот. Метод ізольованих органів у поєднанні з перфузією є високоінформативним, але він не дає змоги враховувати контроль ендокринної та нервової систем за обміном речовин, що має місце в усьому організмі.



2.2. Метод зрізів органів і тканин. Тонкі зрізи завтовшки приблизно 50мкм отримують із печінки, нирки, мозку та інших органів. Їх поміщають у рідке середовище, яке за хімічним складом близьке до внутрішнього середовища організму. Додаючи в омиваючу рідину різні речовини, стежать за їх змінами та роблять висновки про їх перетворення у відповідних органах.

2.3. Гомогенати і субклітинні фракції. Зрізи органів містять також неушкоджені клітини, захищені клітинними мембранами та оболонками. Проникність клітинних мембран для різних хімічних речовин неоднакова, таким чином регулюються надходження та видалення речовин із клітин. При руйнуванні клітинних мембран з'являється можливість для безпосереднього контакту між вмістом клітини і доданими речовинами, що дає змогу встановити, які ферменти, коферменти і субстрати беруть участь у досліджуваному процесі.

Для одержання гомогенатів орган розрізають на дрібні шматочки, які поміщають у рідке ізотонічне середовище відомого складу (наприклад, 0,25М розчин сахарози) і розтирають у ступці з піском, але в більшості випадків використовують спеціальний пристрій – гомогенізатор. Найпоширенішим є гомогенізатор Поттера – це скляна товстостінна пробірка зі сферичним дном, в якій знаходиться підігнаний поршень, що може обертатися навколо осі за допомогою електромотора. Пробірку з поміщеними в ній шматочками тканини рухають вгору і вниз, тканина при цьому розтирається, клітини руйнуються, але субклітинні частинки залишаються непошкодженими. Таким чином одержують гомогенат, який значною мірою зберігає біологічну активність.

2.4. Субклітинні структури. Дослідження субклітинних структур (органел) стало можливим після освоєння методу диференційованого ультрацентрифугування. Сучасні ультрацентрифуги розвивають прискорення, що в 300 тис. разів перевищує прискорення земного тяжіння.

2.5. Дослідження культури тканин. Даний метод дозволяє досліджувати біохімічні процеси в популяціях тваринних клітин і в ряді наступних клітинних генерацій. Клітини і тканини можуть вирощуватися тільки в середовищі з певним хімічним складом. У середовищі повинен бути набір усіх факторів, необхідних для росту і підтримання життєдіяльності клітин (вітаміни, амінокислоти, мікроелементи тощо). У культурі тканини вирощують

багато різних типів клітин, як здорових, так і злякисних. На тканинних культурах вивчають різні впливи фізичних і хімічних факторів, моделюють різні біологічні процеси, досліджують дію ліків тощо.

Протягом останніх років техніка вирощування культури тканини дозволяє робити трансплантацію гепатоцитів, одержаних від ембріона чи молодого організму з метою компенсації ураженої печінки. Ця методика розглядається як альтернатива пересадці органів. Найчастіше для вирощування в культурі використовують клітини, виділені з ізольованого органа за допомогою ферменту колагенази або трипсину.

**Енергетичний обмін.** В організмі налічується п'ять форм енергії: хімічна, механічна, осмотична, електрична і теплова. Клітини тіла здатні використовувати енергію тільки з одного джерела – хімічну енергію, що виділяється при екзергонічних реакціях, та може перетворюватися на всі інші форми енергії.

Взаємовідношення між отриманою енергією та витраченою, можуть бути представлені рівнянням:

$$\text{теплова енергія} + \text{енергія роботи (витрати на фізичну активність)} \pm \\ \pm \text{хімічний запас енергії} = \text{хімічна енергія їжі}.$$

Кількість енергії, що виділяється за одиницю часу, визначає *рівень метаболічної активності*. Вся енергія організму надходить з єдиного джерела хімічної енергії їжі. Значна частина енергії виділяється у вигляді тепла, швидкість утворення якого може варіювати залежно від умов. Наприклад, швидкість теплопродукції вища при виконанні певної діяльності, порівняно зі станом спокою. Споживання їжі підвищує теплоутворення в порівнянні з періодом голодування. Теплоутворення чутливе до впливу навколишньої температури, залежить від рівня циркулюючих гормонів, віку, статі та інших чинників. Запаси хімічної енергії в організмі дітей, що ростуть, пов'язані із збільшенням маси тіла за рахунок накопичення білків. У дорослих людей, схильних до ожиріння, хімічна енергія запасається переважно у вигляді відкладень жиру. Навпаки, при недостатньому харчуванні хімічна енергія організму зменшується: на початку голодування ендогенні запаси хімічної енергії знижуються за рахунок катаболізму жирів, якщо голодування продовжується – білків. Навіть протягом одного дня відбуваються коливання запасів хімічної енергії.

Якщо споживання енергії їжі більше витрат енергії на утворення тепла і на м'язову роботу, то запаси енергії тіла збільшуються (у рівнянні балансу енергії показник хімічного запасу енергії має

позитивний знак). Якщо більша кількість енергії виділяється у вигляді тепла і використовується на м'язову діяльність, ніж надходить з їжею, то запаси енергії в організмі зменшуються (у рівнянні балансу енергії показник хімічного запасу енергії має негативний знак).

Практично визначення балансу енергії здійснюють, виключаючи змінні фактори (споживана їжа та фізична активність). В ідеальних умовах запаси хімічної енергії дорівнюють запасам теплової енергії, в таких (ідеальних) умовах хімічна енергія організму повністю використовується для підтримки життєвої активності (головним чином, для забезпечення функції дихання і роботи серця).

*Стандартна одиниця енергії* в міжнародній системі одиниць (СІ) – джоуль (Дж), проте також застосовують одиницю теплової енергії, що не входить в систему СІ, – калорія (кал), у фізіології та медицині – кілокалорія (ккал). Калорію визначають як кількість тепла, необхідну для нагріву 1 грама води на 1 градус Цельсія (1 калорія = 4,187 Дж).

**Методи визначення енергетичного обміну.** Для кількісної оцінки обміну енергії залежно від поставленого завдання й технічних можливостей використовують різні методи.

➤ **Пряма калориметрія** – безпосереднє вимірювання тепла, що вивільняється при спалюванні харчових речовин, або тепла, що виділяється за певний проміжок часу живими організмами, поміщеними в калориметрі або калориметричній бомбі (вперше такий метод визначення теплоти, виділюваної живими організмами, було здійснено ще наприкінці XVIII ст. Лавуазьє; велику калориметричну камеру для людини і великих тварин було побудовано в 1893 р. в Росії В. В. Пашутінім). Калориметри – це геометричні камери з подвійними стінками, між якими циркулює вода. За кількістю води в калориметрі, ступенем її нагрівання і теплоємністю розраховують кількість виділеної теплоти. За допомогою калориметрів було встановлено закономірність, що живі організми так само, як і неживі системи, підпорядковуються закону збереження енергії. Було, зокрема, доведено, що кількість виділеного організмом теплоти за добу відповідає енергетичній цінності харчових речовин, спожитих ним і окислених за той самий час.

***Калорична величина*** основних компонентів їжі, визначена в калориметрі, становить з розрахунку на 1 грам речовини: для вуглеводів – 4,1 ккал/грам, білків – 5,3 ккал/грам, жирів – 9,3 ккал/грам. В організмі при окисненні вуглеводів і жирів утворюється така ж кількість енергії, як і при спалюванні в калориметрі. При окисненні

білків утворюється 4,1 ккал/грам (а не 5,3 ккал/грам), оскільки в організмі білки окиснюються лише частково. Окрім води і вуглекислого газу, кінцевим продуктом обміну білків є сечовина, яка містить значну кількість енергії.

➤ **Непряма калориметрія.** Кількість енергії, що виділяється, може бути підрахована шляхом вимірювання кількості кінцевих продуктів окислення в організмі ( $H_2O$  і  $CO_2$ ) і кінцевих продуктів білкового катаболізму або вимірювання споживаного кисню за допомогою спірографа чи спеціального апарату, названого «метаболічним візком» (даний пристрій можна використовувати, підключивши послідовно з вентиляційною трубкою для вимірювання газообміну в легенях). Цей спосіб і називається *непрямою калориметрією*, суть якого полягає у визначенні кількості виділеної теплоти за кількістю спожитого кисню і виділеного вуглекислого газу. Кількість кисню, спожитого за одиницю часу, пропорційна кількості енергії, що виділяється, оскільки кисень не відкладається в клітинах прозапас.

Непряма калориметрія найбільш точний метод визначення добової енергетичної потреби проте він дорогий, займає багато часу і не завжди доступний.

Кількість енергії, що виділяється на молекулу спожитого кисню, несуттєво коливається (залежно від складу окиснюваних речовин). Кількість енергії, що виділяється при споживанні 1 л кисню, становить 4,82 ккал. Точніші дані можуть бути отримані, коли відомий склад окиснюваних поживних речовин, для розрахунку якого використовують такий показник як дихальний коефіцієнт, що має істотне значення при використанні методу непрямої калориметрії.

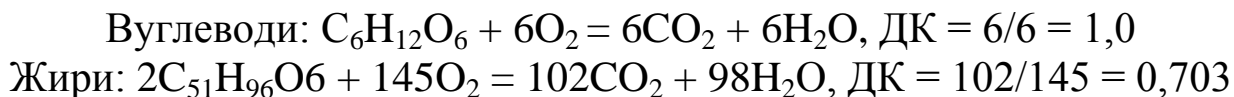
*Дихальний коефіцієнт (ДК) – це відношення об'єму виділеного організмом вуглекислого газу до об'єму кисню, спожитого за той самий час:*

$$ДК = V CO_2 / VO_2$$

Кисень, спожитий організмом, витрачається на окиснення органічних речовин, які надійшли до організму з їжею, а внаслідок їх окиснення утворюється  $CO_2$ . Отже, кількісні співвідношення між об'ємами цих газів, тобто ДК, залежать від хімічного складу окиснюваних органічних речовин.

ДК може бути розрахований для реакцій поза організмом, для окремого органу або тканини і для цілого організму. В стані фізичного спокою ДК для вуглеводів становить 1,0, для жирів – 0,70. Ці

результати визначаються тим, що водень і кисень знаходяться у вуглеводах в однакових співвідношеннях до утворюваної води, а в різних жирах потрібна додаткова кількість  $O_2$  для утворення води. Наприклад:



Для білків ці розрахунки дещо складніші та, в середньому, ДК становить 0,82.

Під час гіпервентиляції ДК збільшується за рахунок посиленого виділення  $CO_2$ . Під час важкої роботи ДК може досягати 2,0, тому що до вуглекислого газу, що видихається, додається  $CO_2$ , що утворюється з молочної кислоти в процесі анаеробного гліколізу. Оскільки, в організмі всі поживні речовини одночасно піддаються окисненню, то, визначивши величину ДК за допомогою непрямой калориметрії, можна умовно судити про переважне окиснення в організмі того або іншого виду поживних речовин. Якщо організм не здатний зменшити окиснення вуглеводів, то компенсаторним механізмом є підвищення споживання їжі: ДК при цьому збільшується. Так, збільшення ДК понад 0,9 свідчить про надлишок вуглеводів в їжі, вживання яких слід знизити на 40% і більше (особливо це стосується людей з дихальною недостатністю, харчування яких має покрити енерговитрати, підтримуючи ДК на рівні нижче 0,9).

Отже, ДК залежно від виду їжі коливаються в межах 0,7–1, для людини і тварин зі змішаним харчуванням ДК коливається в межах 0,8–0,9. Оскільки, органічними речовинами, які підтримують енергетичний обмін людини і всіх тварин, є білки, ліпіди і вуглеводи, можна припустити, що значення ДК не можуть виходити за межі діапазону 0,7–1. Проте, в природі спостерігається чимало випадків, коли ДК значно перевищує 1 або знижується нижче 0,7.

Кількість тепла, яке виділяється при споживанні організмом 1 л кисню, називається *калоричним еквівалентом кисню* (КЕК), величина якого кількісно залежить від ДК (табл. 16).

**Основний обмін.** Як непряма, так і пряма калориметрія дає змогу оцінювати інтенсивність енергетичного обміну, що характеризує рівень обміну речовин в організмі. Для порівняння енергетичного обміну у людей та різних видів тварин, введено поняття основного обміну.

Респіраторні показники енергетичного обміну органічних речовин

<i>Енерго-субстрати</i>	<i>Спожито кисню, мл</i>	<i>Виділено вуглекислого газу, мл</i>	<i>ДК</i>	<i>КЕК, кДж/л, O<sub>2</sub></i>
<i>Білки</i>	966	774	0,801	18,69
<i>Ліпіди</i>	2019	1927	0,707	19,65
<i>Вуглеводи</i>	829	829	1,000	21,16

Основний обмін – це той мінімальний рівень енергетичного обміну, що витрачається лише на підтримання необхідного для життєдіяльності клітин рівня окислювальних процесів, діяльності постійно працюючих органів (дихальних м'язів, серця, нирок, печінки мозку), підтримання мінімального рівня м'язового тонусу, оптимальної температури тіла та інших проявів життєдіяльності організму. Найбільший внесок у величину основного обміну вносять скелетні м'язи (26%), печінка (26), мозок (18%), серце (9%), нирки (7%) та інші органи (14%).

Визначення основного обміну здійснюється в певних умовах: вранці після сну, лежачи, у стані спокою (через досить тривалий проміжок часу після значних фізичних, розумових та емоційних навантажень), натщесерце (через 12–14 год після споживання їжі), за відсутності сторонніх подразників і в умовах температурного комфорту (18–22<sup>0</sup> С). Проте, це не мінімально можливий рівень обміну речовин. Під час природного чи наркотичного сну, коли відбувається гальмування не тільки соматичних, а й більшості вегетативних функцій, інтенсивність обміну речовин і відповідно теплотворення падає нижче рівня основного обміну.

Величина основного обміну корелює з масою та площею поверхні тіла, тому її виражають у перерахунку на 1 кг маси тіла або на 1 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла. Приблизна величина основного обміну для дорослих становить 1 ккал на 1 кг маси тіла за 1 годину.

Взаємозв'язок між масою, ростом та поверхнею тіла людини виражається наступною формулою:

$$S = 0,007184 \times W^{0,425} \times H^{0,725},$$

де: S – площа поверхні тіла в м<sup>2</sup>, W – маса тіла в кг, H – ріст у см.

Якщо порівнювати основний обмін у різних тварин, то в такому випадку теплопродукція може відрізнятись у кілька тисяч разів. Хоча загальна теплопродукція тим вища, чим більша маса тварини, проте ця залежність не є лінійною: зростання енергетичного обміну

сповільнюється у великих тварин. Цей факт свідчить про те, що теплопродукція на 1 кг маси тіла у великих тварин істотно менша, ніж у дрібних.

*Закон поверхні.* Німецький дослідник М. Рубнер, вивчаючи енергетичний обмін у різних тварин, установив, що виділення теплоти організмом прямо пропорційне поверхні тіла, і, отже, відношення теплопродукції до поверхні тіла є величиною сталою і становить 4187 кДж/м (приблизно 1000 ккал/м<sup>2</sup>) на добу. Це положення і названо *законом (правилом) поверхні*, або *законом Рубнера*. В основі цього закону лежить суто фізичне явище виведення внутрішньої теплоти будь-якого тіла через його поверхню.

У дорослої здорової людини рівень основного обміну в середньому становить 7000 кДж (1700 ккал) на добу. Однак, навіть за таких стандартних умов цей рівень у різних людей варіює в досить широких межах, оскільки залежить від статі, віку людини, її росту й маси тіла, а також від раси, місця постійного проживання та інших обставин. Так, у жінок рівень основного обміну в середньому на 10 % нижчий, ніж у чоловіків. Рівень основного обміну у дітей вищий, ніж у дорослих, що пояснюється інтенсивнішими окиснювальними процесами і більш високими затратами енергії на пластичні процеси розвитку організму. При старінні основний обмін знижується приблизно на 5% протягом кожних 10 років життя, що зумовлено зниженням інтенсивності процесів відновного біосинтезу, на які витрачається багато енергії. Стан тривоги та напруження підвищують основний обмін за рахунок підвищення секреції адреналіну та підвищення тону м'язів. Апатія, депресія призводять до зниження основного обміну. Підвищення температури тіла підвищує основний обмін в середньому на 14 % на кожен градус за Цельсієм.

*Енергетичний обмін за різних умов.* Розглянутий вище основний обмін визначається у людей і тварин в умовах максимального спокою, які є винятковими, нетиповими для будь-якого організму. Спокійний недіяльний стан, але в положенні сидячи зумовлює підвищення рівня основного обміну на 15–20%, а будь-яка діяльність організму спричинює ще більше підвищення обміну енергії та споживання кисню, яке залежить від інтенсивності праці.

➤ *Обмін енергії під час фізичного навантаження.* Фізичне навантаження завжди супроводжується скороченням скелетних м'язів, що істотно збільшує енерговитрати. Відмічено, що рівень енерговитрат

під час дуже важкої фізичної роботи зростає у 2,5–3 рази порівняно з рівнем основного обміну (табл. 17).

Таблиця 17

*Енергетичні витрати чоловіків під час фізичного навантаження різної інтенсивності*

<i>Фізичне навантаження</i>	<i>Енерговитрати, кДж/добу (ккал/добу)</i>
Не потребує фізичних зусиль	9600(2300)
Легке	11 700 (2800)
Помірне	13800 (3300)
Важке	16700 (4000)
Дуже важке	20 100(4800)

Звичайно витрати енергії організмом повинні компенсуватись раціоном відповідної енергетичної цінності.

При цьому в харчовому раціоні крім заданої для певної категорії працівників енерговмісності має бути передбачено певне кількісне співвідношення між вуглеводами, ліпідами та білками.

Коефіцієнт корисної дії (ККД), що визначається за відношенням виконаної корисної роботи до енерговитрат на цю роботу, коливається в межах 15–25%, але тренування, вироблення і закріплення трудових навичок підвищують ККД до 30% і більше. Тобто для виконання однієї і тієї самої роботи спеціалістом, кваліфікованим робітником витрачається значно менше енергії, ніж недосвідченою особою.

➤ *Енергетичний обмін під час розумового навантаження.* Енергетичний обмін під час розумового навантаження набагато нижчий порівняно з фізичним. У розумовій діяльності розрізняють два компоненти: розумовий та емоційний. У разі переважання розумового компонента (читання і запам'ятовування тексту, розв'язування арифметичної задачі) підвищення енерговитрат понад рівень основного обміну не перевищує 3–4%. Якщо ж розумова діяльність супроводжується емоційним компонентом та руховою активністю (лектор, учитель, викладач, артист), її енергетика зростає на 11–20% і більше.

Вважають, що у людини в стані неспання мозок постійно перебуває в активному робочому стані і додавання мозкові розумового навантаження майже не впливає на його енерговитрати. Тому, невелике зростання енергетичного обміну всього організму під час розумового навантаження пов'язують переважно з м'язовою роботою.



Навіть якщо немає видимих рухів, під час розумового навантаження відбуваються непомітні зміни м'язового тону та мікроскорочення окремих м'язів, що реєструється електроміографом. Коли ж до розумової роботи додається емоційний компонент (нервові збудження, тривога, радість), то рухова діяльність посилюється, виникають вегетативні реакції (зростають частота пульсу, артеріальний тиск, потовиділення тощо), що також спричинює зростання енерговитрат.

➤ *Енергетичний обмін під час сну.* Під час сну припиняється будь-яка рухова активність організму людини і тварин, різко знижується тиск скелетних м'язів, зменшується частота і глибина дихання. Рівень енергетичного обміну знижується нижче значень основного обміну на 10–15%. Про це свідчить і зниження на 0,5–1°C температури тіла. Цікаво, що у парадоксальній фазі сну енергетичний обмін дещо підвищується.

➤ *Енергетичний обмін і зміна температури зовнішнього середовища.* Якщо у пойкилотермних тварин енергетичний обмін і температура тіла перебувають у прямій залежності від температури зовнішнього середовища, то у гоміотермних організмів, зокрема у людини, така залежність є значно меншою і має швидше обернений характер. Так, при низьких температурах зовнішнього середовища (нижче зони температурного комфорту – 18–20°C при вологості 50%) обмін речовин і енерговитрати зростають пропорційно до втрат теплоти організмом. У середовищі з температурою, вищою за комфортну, температура тіла й енергетичний обмін не змінюються, поки механізми тепловіддачі забезпечують відведення теплоти з організму, а потім починають знижуватись. Зміни енерговитрат залежно від температури зовнішнього середовища можуть досягти 15–18% початкового значення енергетичного обміну.

**Регуляція обміну енергії.** Інтенсивність енергетичного обміну залежить від кількості та якості спожитої їжі, температури зовнішнього середовища, виконуваної роботи, емоційного стану та інших чинників і тісно пов'язана з обміном білків, ліпідів та вуглеводів. Усе це свідчить про те, що контроль за енергетичним обміном належить до інтегративних процесів, які регулюються гіпоталамусом: при подразненні певних структур гіпоталамуса зростає споживання кисню на рівні як організму, так і окремих органів. А рівень споживання кисню є найточнішим показником енергетичного обміну. Гіпоталамус регулює обмін енергії, впливаючи на обмін речовин у тканинах тіла

через автономну нервову систему і гормони гіпофіза та інших залоз внутрішньої секреції. Одночасно гіпоталамічні центри забезпечують той чи інший рівень енергетичного обміну шляхом контролю за надходженням кисню і виведенням вуглекислого газу. Ці процеси контролюються через дихальний і судиноруховий центри довгастого мозку.

Крім центрів голоду, ситості й спраги, центрів, що регулюють обмін ліпідів, білків і вуглеводів, водно-сольовий обмін, у гіпоталамусі розміщений центр терморегуляції та ін. Сучасна наука розглядає їх не як окремі центри для кожної функції, а як невелику кількість інтегративних центрів, що регулюють цілий комплекс фізіологічних функцій, тісно пов'язаних між собою. Очевидно, що центри обміну речовин та енергії, голоду, насичення і терморегуляції об'єднуються в один інтегративний центр, який узгоджено регулює всі ці процеси. Про це свідчать факти дуже тісного взаємозв'язку між обміном різних речовин, енергетичним обміном і процесами терморегуляції. Крім того, наявність у гіпоталамусі полісенсорних нейронів, кожний з яких здатний сприймати зміни кількох параметрів гомеостазу (концентрація глюкози, жирних кислот, температура тіла, осмотичний тиск тощо), також свідчить на користь згаданого положення. Нейрони цього центру можуть бути розміщені в різних ядрах гіпоталамуса.

Обмін енергії перебуває також під контролем кори великого мозку. Про це свідчить можливість умовнорефлекторних змін споживання кисню, виділеної теплоти, температури тіла.

## **ОБМІН ВУГЛЕВОДІВ**

В організмі людини і тварин вміст вуглеводів становить близько 2% сухої маси, що значно менше від вмісту білків (45%) і ліпідів (15%). Серед них є декілька десятків моносахаридів і тисячі різних оліго- і полісахаридів. Центральне місце займають моносахарид глюкоза і гомополісахарид глікоген, який складається із залишків глюкози. Усі інші оліго- і полісахариди складаються з різних моносахаридів і рідко зустрічаються у вільному вигляді, а частіше у складі глікопротеїнів, протеогліканів, гліколіпідів, гліколіпопротеїнів.

Вуглеводи виконують різноманітні функції, серед яких у кількісному відношенні найбільш важлива енергетична. При споживанні змішаної їжі за рахунок вуглеводів забезпечується 50–60% енергетичних потреб організму. Глікоген відіграє функцію

енергетичного депо. Структурну роль в організмі людини і тварин виконують гетерополісахариди (глікозаміноглікани) міжклітинної речовини. Гелеподібні речовини вуглеводної природи служать мастилом у суглобах. Олігосахаридні компоненти глікопротеїнів і гліколіпідів мембран утворюють центри розпізнавання біомолекулами, забезпечують адгезію клітин при гістогенезі і морфогенезі, виконують роль антигенів. Пентози (рибоза і дезоксирибоза) входять до складу нуклеїнових кислот, коферментів-нуклеотидів. Із вуглеводів в організмі синтезуються інші сполуки, зокрема жири, замінні амінокислоти, стероїди. Продукт окиснення глюкози – глюкуронова кислота – має здатність знешкоджувати продукти гниття білків. Вуглеводи та їх похідні використовуються в практичній медицині: глюкоза 40 %, глікозиди (наприклад, дигіталіс) – як серцевий засіб, а декстран – як кровозамінник.

Вуглеводи у вигляді поліцукридів входять як складова частина до клітинних мембран, є обов'язковим компонентом нуклеїнових кислот, тобто відіграють певну структурну роль. Проте, головна їх функція – *забезпечення енергетичних потреб організму*. Це пов'язано насамперед з тим, що вуглеводи легко і швидко мобілізуються, окислюються, а також відновлюються шляхом ресинтезу з продуктів їх розщеплення. До того ж вуглеводи здатні давати енергію і в безкисневих умовах, а у процесі анаеробного процесу – *гліколізу*, хоча і в значно меншій кількості.

За добу людина споживає залежно від енерговитрат 400–500г вуглеводів. Вуглеводи надходять в організм у складі звичайних харчових продуктів рослинного і тваринного походження. На вуглеводи припадає близько 2/3 маси їжі, за калорійністю – близько 55%. Серед них є поліцукриди (крохмаль, глікоген), дицукриди (цукроза, мальтоза, лактоза) і моноцукриди (глюкоза, фруктоза). Найпоширеніший у рослинній їжі поліцукрид – *целюлоза* – людиною і більшістю тварин майже не засвоюється, через те що у травних соках усіх хребетних і більшості безхребетних тварин немає ферменту, що його розщеплює, – *целюлази*. Її виробляють лише деякі бактерії та окремі види комах і молюсків. Решта рослиноїдних тварин засвоюють целюлозу завдяки симбіозу з *целюлозобактеріями*.

Рекомендується, щоб дисахариди (сахароза і лактоза) і моносахариди (глюкоза і фруктоза) складали не більше 1/6 від загальної кількості вуглеводів їжі. Перевага полісахаридів (крохмалю і глікогену) зумовлюється: 1) повільним темпом травлення, а значить не таким

різким підйомом концентрації глюкози в крові і меншим перевантаженням систем її утилізації; 2) відсутністю солодкого смаку, що знижує ймовірність переїдання.

Поліцукриди та дицукриди їжі розщеплюються *амілазами* травних соків до моноцукридів, останні всмоктуються з кишок у кров і надходять до печінки. У печінці певна частина глюкози полімеризується й депонується у вигляді поліцукриду *глікогену*. Невелика кількість глікогену відкладається у скелетних м'язах. Усього в організмі дорослої людини міститься близько 400 г глікогену.

У крові здорової людини в нормі міститься 4,4–6,5 ммоль/л (80–120 мг%) глюкози. Коли вміст глюкози в крові не виходить за межі норми, йдеться про *глюкемію*, якщо він нижчий за норму – *гіпоглікемію*, а вищий – *гіперглікемію*. Під час травлення з кишок у кров всмоктуються глюкоза і її рівень у крові, що відтікає від кишок, може різко зростати. Однак, печінка затримує надлишок глюкози, перетворюючи її на глікоген, і від печінки відтікає кров з нормальним вмістом глюкози. При споживанні великої кількості вуглеводів (цукру, солодоців) печінка не встигатиме переробляти глюкозу. Наслідком цього буде підвищений рівень глюкози в крові та виникнення *аліментарної* (харчової) *гіперглікемії*.

Глюкозу використовують усі клітини й органи як джерело енергії для життєдіяльності, але найбільше глюкози потребує головний мозок, для якого вона є майже єдиним джерелом енергії. Тому, при гіпоглікемії мозок потерпає в першу чергу, і за вмісту глюкози менш як 3–2,5 ммоль/л людина впадає в *гіпоглікемічну кому* – непритомніє, можуть виникати судоми. Гіпоглікемія може розвиватися під час голодування, фізичного навантаження, нервового напруження. Проте, така гіпоглікемія дуже швидко компенсується надходженням у кров глюкози, депонованої у вигляді глікогену в печінці.

Слід зазначити, що глікоген у печінці утворюється не тільки з глюкози, а й з молочної та жирних кислот, амінокислот, гліцерину. Глюкоза може утворюватись в організмі з амінокислот, гліцерину, молочної кислоти та інших речовин. Цей процес посилюється за недостатнього надходження вуглеводів їжі.

**Травлення вуглеводів.** Розщеплення крохмалю і глікогену починається у роті під час жування їжі завдяки дії ферменту *амілази*, який виділяється слинними залозами. Залежно від часу знаходження їжі в роті, розщеплюється різна кількість зв'язків і утворюється суміш декстринів (олігосахаридів), мальтози та ізомальтози – дисахаридів, в яких залишки глюкози з'єднані, відповідно,  $\alpha$ -1,4- і  $\alpha$ -1,6-глікозидними зв'язками, та незначної кількості вільної глюкози. Перетравлення

вуглеводів у шлунку зупиняється, оскільки в шлунковому соці немає глікозидаз, а амілаза слини поступово інактивується при низьких значеннях рН. Далі розщеплення відновлюється у дванадцятипалій кишці, куди надходить  $\alpha$ -амілаза підшлункової залози, яка також гідролізує  $\alpha$ -1,4-глікозидні зв'язки. Фермент оліго-1,6-глікозидаза ( $\alpha$ -декстриназа) гідролізує  $\alpha$ -1,6-глікозидні зв'язки, які знаходяться у точках розгалуження глікогену й амілопектинової фракції крохмалю. Завершується процес травлення вуглеводів на мукозній поверхні клітин кишечника під дією дисахаридаз. Ці ферменти синтезуються в епітеліальних клітинах слизової оболонки і функціонують зв'язаними із зовнішньою (люмінальною) стороною мембран клітин. Мальтаза ( $\alpha$ -глюкозидаза) гідролізує мальтозу до двох молекул глюкози, лактаза ( $\beta$ -галактозидаза) – лактозу до глюкози і галактози, сахараза – сахарозу до глюкози і фруктози.

У клінічній практиці зустрічаються спадкові недостатність чи дефект лактази і дуже рідко – сахарази і  $\alpha$ -декстринази. В результаті дефекту лактази розвивається несприйнятливність лактози молока. Частина неперетравленої лактози піддається бродінню під дією ферментів мікроорганізмів кишкової флори, що обумовлює діарею і утворення газів. Генетичний дефект лактази у дітей зустрічається рідко. Але у дорослих людей несприйнятливність лактози досить поширена (у 80 % осіб африканського й азіатського походження і у 15% європейців). Оскільки ці люди споживають молоко у грудному віці і ранньому дитинстві без ознак несприйнятливності лактози, генетичний дефект властивий, вірогідно, не гену лактази, а гену певного білка, що бере участь у регуляції синтезу лактази. Виключення лактози із їжі призводить до зникнення симптомів хвороби. При деяких кишечних інфекціях може розвиватись тимчасова несприйнятливність лактози. Суміш моносахаридів (глюкози і меншої кількості фруктози та галактози) поглинається епітеліальними клітинами, які вистеляють тонкий кишечник. Перенесення їх через мембрану всередину клітин здійснюється шляхом активного транспорту  $\text{Na}^+$ -залежною системою. Ця система ефективно працює при низьких концентраціях глюкози чи галактози у просвіті кишечника, забезпечуючи вбирання їх проти градієнта концентрації. Коли ж концентрація моносахаридів у просвіті кишечника вища за концентрацію у клітинах, всмоктування йде шляхом пасивного транспорту – полегшеною дифузією. Із клітин епітелію моносахариди надходять у кров, вірогідно, шляхом дифузії за градієнтом концентрації.

Всмоктуючись у кишечнику, глюкоза, фруктоза і галактоза надходять з кров'ю ворітної вени у печінку, де більша частина моносахаридів затримується і зазнає перетворень декількома шляхами. Менша частина глюкози через загальний кровообіг переноситься до інших органів і тканин. Встановлено, що після надходження вуглеводної їжі близько 55% глюкози захоплюється печінкою, 15% – інсулінозалежними клітинами жирової тканини і скелетних м'язів, 25% – інсулінонезалежними тканинами (мозком, нервами, еритроцитами, мозковою частиною нирок тощо), 5% – залишається в рідинах організму. Внутрішньоклітинна концентрація глюкози дуже низька, порівняно з концентрацією в плазмі крові, тому надходження її у клітини тканин здійснюється за градієнтом концентрації шляхом пасивного транспорту (процес стимулюється

інсуліном) чи простої дифузії (в інсулінонезалежні тканини). У клітини печінки глюкоза надходить також шляхом дифузії, оскільки мембрана їх проникна для глюкози. Інсулін підвищує поглинання глюкози печінкою завдяки індукції синтезу печінкового ферменту глюкокінази. Глюкоза затримується у клітинах завдяки її фосфорилуванню до глюкозо-6-фосфату, в якому фосфатна група іонізована, несе негативний заряд. Оскільки клітинні мембрани звичайно непроникні для заряджених молекул, глюкозо-6-фосфат не може вийти із клітини. Фруктоза і галактоза також фосфорилуються у клітинах печінки, але накопичення фосфорильованих моносахаридів у клітинах призвело б до осмотичного надходження води, набухання клітин. Тому глюкозо-6-фосфат перетворюється в нерозчинний у воді полісахарид глікоген, який служить запасною формою вуглеводів в організмі тварин і людини або піддається катаболізму. Фосфорилується глюкоза в реакції з АТФ, яку каталізує фермент гексокіназа. Ця реакція практично незворотна, що зумовлюється низькоенергетичною природою глюкозо-6-фосфату. В різних тканинах організму є декілька ізоферментних форм гексокінази, які близькі за своїми властивостями. Специфічна форма ферменту, яка називається глюкокіназою, є тільки в печінці, що має важливе значення при споживанні вуглеводної їжі.

Гексокіназа має високу спорідненість до глюкози. Це дозволяє їй фосфорилувати глюкозу при нормальній чи зниженій концентрації глюкози в крові. Але швидкість гексокіназної реакції низька, тому вона не може фосфорилувати велику кількість глюкози. Крім того, активність гексокінази гальмується продуктом реакції глюкозо-6-фосфатом, тому швидкість утворення глюкозо-6-фосфату залежить від швидкості його утилізації.

Глюкокіназа каталізує фосфорилування тільки глюкози із максимальною швидкістю, що значно більша, ніж максимальна швидкість реакції за участю гексокінази. При концентрації глюкози в крові 3,33-5,55 ммоль/л активність глюкокінази печінки складає тільки 10-20 % від максимальної. Після надходження їжі, багаті вуглеводами, концентрація глюкози в крові ворітної вени підвищується (понад 10 ммоль/л), активність глюкокінази швидко зростає, що забезпечує фосфорилування великих кількостей глюкози. До того ж глюкозо-6-фосфат не інгібує глюкокіназу. Таким чином, завдяки властивостям унікального ферменту глюкокінази печінка затримує більшу частину глюкози під час травлення й абсорбції, не допускаючи значного зростання рівня глюкози в крові. Гормон підшлункової залози інсулін підвищує активність та індукує синтез глюкокінази.

**Травлення глікогену.** Для синтезу полісахаридних ланцюгів глікогену глюкозо-6-фосфат повинен спочатку перетворитись у більш реакційноздатну форму – уридиндифосфатглюкозу (УДФ-глюкозу), що є донором залишків глюкози в процесі синтезу. Реакція утворення УДФ-глюкози є незворотньою. Залишок глюкози з УДФ-глюкози переноситься на кінець уже існуючої молекули глікогену. Реакцію каталізує глікогенсинтаза, в результаті якої утворюється новий  $\alpha$ -1,4-глікозидний зв'язок між першим атомом вуглецю залишку глюкози, який приєднується, і гідроксилем у С-4 кінцевого залишку глюкози ланцюга глікогену.

УДФ, який вивільняється, перетворюється знову в УТФ за рахунок АТФ (реакція багаторазово повторюється).

При відсутності у клітинах молекул глікогену (наприклад, внаслідок голодування запаси його повністю вичерпані) залишок глюкози із УДФ-глюкози переноситься на гідроксильну групу специфічного білка з подальшим нарощуванням вуглеводного ланцюга. Тому, молекули глікогену містять сліди білка.

Утворення  $\alpha$ -1,6-глікозидних зв'язків, які знаходяться у місцях розгалуження глікогену, каталізує фермент глікозил-(4 $\rightarrow$ 6)-трансфераза (фермент розгалужень). Це відбувається шляхом відриву фрагмента із 5-7 залишків глюкози із кінця лінійного ланцюга і перенесення його на гідроксил 6-го вуглецю залишку глюкози, розміщеного ближче до внутрішньої частини молекули. Після цього глікогенсинтаза приєднує до ланцюгів нові залишки глюкози. Точки розгалужень утворюються приблизно через кожні 8-12 залишків вздовж  $\alpha$ -1,4-ланцюга.

Отже, структура глікогену є сильно розгалужена, що має важливе значення. По-перше, забезпечує наявність великої кількості кінців у молекулі, що забезпечує швидке приєднання чи звільнення молекул глюкози. По-друге, цим досягається компактність, щільність упаковки молекул, які депонуються у клітинах у вигляді гранул діаметром 20 мкм, з останніми зв'язані ферменти синтезу й розпаду глікогену.

Основні запаси глікогену в організмі містяться в скелетних м'язах і печінці. Вміст у печінці складає 2-8% маси органа і залежить від регулярності харчування і фізичного навантаження. Концентрація глікогену в скелетних м'язах, що знаходяться у стані спокою, – тільки 0,5-1%, проте, враховуючи велику масу м'язів, більша частина глікогену тіла знаходиться в них. У середньому у дорослої людини після споживання їжі міститься в печінці близько 100г глікогену, а в м'язах (стан спокою) – 400 г. Глікоген м'язів служить джерелом енергії під час скорочення м'язів, а функція глікогену печінки – підтримувати постійність концентрації глюкози в крові.

Шлях розпаду глікогену до вільної глюкози здійснюється з допомогою інших ферментів. Глікоген-фосфорилаза каталізує першу реакцію катаболізму глікогену – розрив  $\alpha$ -1,4-глікозидного зв'язку між залишками глюкози на кінцях ланцюгів шляхом фосфоролізу, тобто взаємодії з неорганічним фосфатом. Крайні залишки глюкози відщеплюються у формі глюкозо-1-фосфату. Отже, спосіб розриву  $\alpha$ -1,4-глікозидних зв'язків глікогену в тканинах відрізняється від гідролітичного розриву їх під дією амілази у шлунково-кишковому тракті. Фосфорилазна реакція повторюється до тих пір, поки не залишаються 4 глюкозні залишки до точки розгалуження. Тоді фермент  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6)-глікозидаза переносить триглюкозний фермент на кінець сусіднього ланцюга, а четвертий залишок глюкози, який зв'язаний  $\alpha$ -1,6-глікозидним зв'язком, відщеплює гідролітичним шляхом у вигляді вільної глюкози. В подальшому глікоген-фосфорилаза каталізує відщеплення глюкозних залишків до нової точки розгалуження. Молекули глюкозо-1-фосфату перетворюються у глюкозо-6-фосфат під впливом фосфоглюкомутази, яка каталізує цю ж реакцію у зворотному напрямку в процесі

біосинтезу глікогену. Перехід глюкозо-6-фосфату до вільної глюкози не може здійснюватись шляхом гексокіназної реакції, оскільки вона незворотна.

У печінці і нирках є фермент глюкозо-6-фосфатаза, який каталізує реакцію гідролізу глюкозо-6-фосфату до глюкози. Вільна глюкоза виходить у кров і надходить в інші органи. У м'язах, мозку й інших тканинах глюкозо-6-фосфатаза відсутня. Таким чином, глікоген печінки служить джерелом глюкози для всього організму, а глікоген м'язів, мозку розпадається до глюкозо-6-фосфату, який використовується у цих тканинах.

Відомі спадкові хвороби, пов'язані з дефектом якогось одного із ферментів обміну глікогену, – глікоgenoзи (або глікоgenові хвороби) (табл. 18). При нестачі глікогенсинтази в печінці значно знижується вміст глікогену, в проміжках між споживанням їжі швидко настає зменшення концентрації глюкози в крові, а після надходження значної кількості вуглеводів спостерігається тривала гіперглікемія. Нестача ферментів розпаду глікогену зумовлює його накопичення в тканинах. При цьому структура глікогену може бути нормальною або, при відсутності  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6)-глюкозидази, аномальною, з дуже короткими боковими гілками.

Таблиця 18

**Спадкові порушення обміну глікогену**

<i>Тип</i>	<i>Назва хвороби</i>	<i>Дефективний фермент</i>	<i>Органи і тканини</i>	<i>Вміст глікогену</i>	<i>Структура глікогену</i>
<i>I</i>	<i>Гірке</i>	глюкозо-6-фосфатаза	печінка, нирки, кшечник	підвищений	нормальна
<i>II</i>	<i>Помпе</i>	$\alpha$ -1,4-глюкозидаза лізосом	всі	підвищений	нормальна
<i>III</i>	<i>Корі</i>	$\alpha$ $\rightarrow$ (1 $\rightarrow$ 4)-глюкозидаза	печінка, серце, м'язи, лейкоцити	підвищений	сильно вкорочені бокові гілки
<i>IV</i>	<i>Андерсена</i>	глікозил $\rightarrow$ (4 $\rightarrow$ 6)-трансфераза	печінка, м'язи, лейкоцит	підвищений	довгі, малорозгалужені ланцюги
<i>V</i>	<i>Марк-Адля</i>	фосфорилаза	скелетні м'язи	підвищений	нормальна
<i>VI</i>	<i>Герса</i>	фосфорилаза	печінка	підвищений	нормальна
<i>VII</i>	<i>Таруї</i>	фосфофруктокіназа	м'язи, еритроцити	підвищений	нормальна
<i>0</i>	<i>Льюїса</i>	глікогенсинтетаза	печінка, нирки	знижений	нормальна

У хворих спостерігаються характерні для кожного типу клінічні симптоми: збільшення печінки (тип I, III, VI), м'язева слабкість (тип V), затримка розумового розвитку і корчі внаслідок виражених гіпоглікемій (тип I). Нестача глікозил-(4 $\rightarrow$ 6)-трансферази також призводить до аномальної структури глікогену – з довгими мало розгалуженими ланцюгами. І хоч при цьому типі глікогенозу (IV) кількість глікогену може бути зниженою чи нормальною, але внаслідок, вірогідно, реакції організму на саме таку структуру молекул глікогену настають печінкова недостатність і смерть у ранньому віці. Рання смерть спостерігається і при глікогенозі типу II (хворобі Помпе), коли відсутній фермент лізосом  $\alpha$ -



глюкозидаза. В нормі під дією цього ферменту розпадається тільки 1-3 % глікогену клітин печінки, м'язів, серця. При відсутності  $\alpha$ -глюкозидази глікоген накопичується у вакуолях цитоплазми клітин.

**Гормональна регуляція вуглеводного обміну.** Інтегральним показником балансу обміну вуглеводів в організмі є концентрація глюкози в крові, відхилення якої в нормі, як правило, не перевищують  $\pm 30\%$ . Рівень глюкози в крові залежить, з одного боку, від надходження моносахариду в кров переважно з кишечника, печінки і нирок і, з іншого – від його відтоку в працюючі і депонуючі тканини (рис. 56). Притік глюкози з печінки і нирок визначається співвідношенням активності глікогенфосфорилазної та глікогенсинтетазної реакції в печінці, співвідношенням інтенсивності розпаду глюкози й інтенсивності глюконеогенезу в печінці та частково в нирках. Надходження глюкози в кров прямо корелює з рівнями фосфорилазної реакції та процесів глюконеогенезу.

Відтік глюкози з крові в тканини знаходиться в прямій залежності від наступних факторів:

- швидкості її транспорту в м'язові, адипозні та лімфоїдні клітини, мембрани яких створюють бар'єр для проникнення в них глюкози (слід зауважити, що мембрани клітин печінки, мозку і нирок легко проникні для моносахариду);
- метаболічної утилізації глюкози, яка є залежною від проникності до неї мембран і від активності основних ферментів її розпаду;
- перетворення глюкози в глікоген у клітинах печінки.

Всі ці процеси, пов'язані з транспортом і метаболізмом глюкози, безпосередньо контролюються комплексом гормональних факторів.

Гормональні регулятори вуглеводного обміну за впливом на загальний напрям обміну та рівень глікемії можуть бути умовно розділені на певні типи. *Перший тип* гормонів стимулює утилізацію глюкози тканинами та її депонування у формі глікогену, але гальмує глюконеогенез, і, отже, викликає зниження концентрації глюкози в крові. Гормоном такого типу дії є інсулін.

*Другий тип* гормонів стимулює розпад глікогену і глюконеогенез, а отже, викликає підвищення вмісту глюкози в крові. До гормонів цього типу відносяться глюкагон (а також секретин і вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП)) та адреналін.

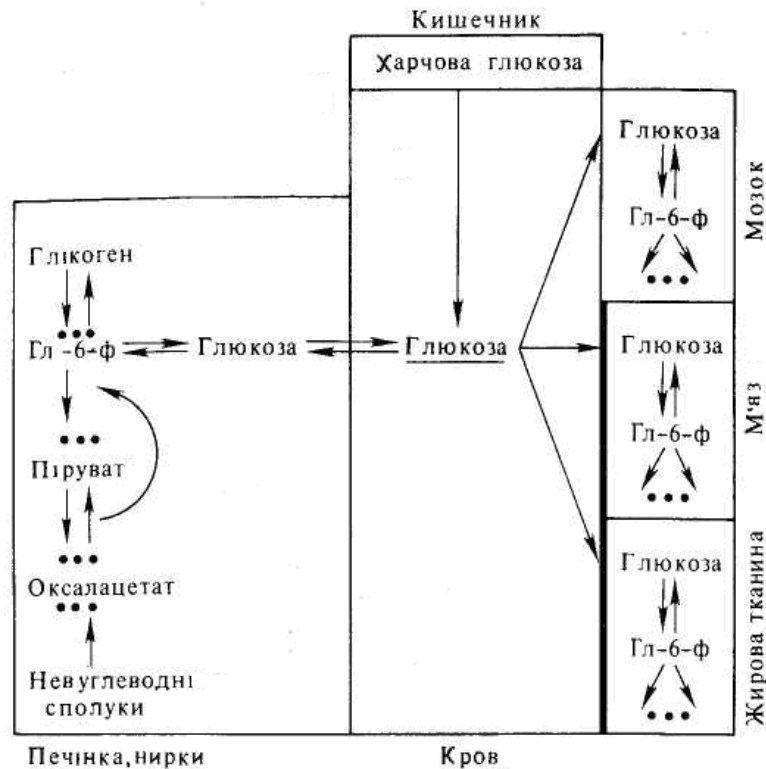


Рис. 56. Шляхи підтримки динамічного балансу глюкози в крові: мембрани м'язових і адипозних клітин мають «бар'єр» для транспорту глюкози; Гл-6-ф – глюкозо-6-фосфат

Гормони *третього типу* стимулюють глюконеогенез в печінці, гальмують утилізацію глюкози різними клітинами і, посилюючи утворення глікогену гепатоцитами, в результаті переважання перших двох ефектів, як правило, також підвищують рівень глюкози в крові. До гормонів даного типу можна віднести глюкокортикоїди і комплекс СТГ–„соматомедіни”. Володіючи односпрямованою дією на процеси глюконеогенезу, синтезу глікогену та гліколізу, глюкокортикоїди і СТГ–„соматомедіни” по-різному впливають на проникність мембран клітин м'язової і адипозної (жирової) тканини до глюкози.

За ефектом дії на концентрацію глюкози в крові інсулін є гіпоглікемічним гормоном (гормон „спокою і насичення”), гормони ж другого і третього типів – гіперглікемічними (гормони „стресу і голодування”) (рис. 57).



Рис. 57. Гормональна регуляція вуглеводного гомеостазу: суцільними лініями позначено стимуляцію ефекту, пунктирними – гальмування

*Інсулін* називають гормоном засвоєння і депонування вуглеводів. Головна причина стимуляції утилізації глюкози м'язовими і жировими клітинами – перш за все вибіркоче підвищення проникності клітинних мембран до моносахаридів. Посилення гліколізу під впливом інсуліну в скелетних м'язах і міокарді виконує істотну роль в накопиченні АТФ і забезпеченні працездатності м'язових клітин. У печінці посилення гліколізу найбільш важливе для накопичення ацетил-КоА і малоніл-КоА як попередників утворення багатоатомних жирних кислот, а отже, і тригліцеридів. У печінці та адипозній тканині для підвищення рівня ліпогенезу з глюкози істотна роль належить стимуляції гормоном глюкозо-6-фосфатдегідрогеназної реакції, що призводить до утворення НАДФН – поновлюючого кофактора, необхідного для біосинтезу жирних кислот і гліцерофосфату. При цьому у ссавців лише 3–5% глюкози, що всмоктується, перетворюється в печінковій глікоген, а більше 30% накопичується у вигляді жиру, що відкладається в депонуючих органах.

Таким чином, основний напрям дії інсуліну на гліколіз і пентозофосфатний шлях в печінці і, особливо, в жировій клітковині – забезпечення утворення тригліцеридів. У ссавців і птахів в адипоцитах, а у нижчих хребетних в гепатоцитах, глюкоза – одне з головних джерел депонованих тригліцеридів. У даних випадках фізіологічне значення гормональної стимуляції утилізації вуглеводів, певною мірою, полягає

у стимуляції депонування ліпідів. Одночасно з цим інсулін безпосередньо впливає на синтез глікогену – депонованої форми вуглеводів – не тільки в печінці, але і в м'язах, нирках, і, можливо, жировій тканині. Гормон здійснює стимулюючий ефект на глікогеноутворення, підвищуючи активність глікогенсинтетази (перехід неактивної D-форми в активну I-форму) та інгибуючи глікогенфосфорилазу (перехід малоактивної *b*-форми в *a*-форму), і тим самим гальмуючи глікогеноліз в клітинах.

Ще одним важливим напрямом дії інсуліну на вуглеводній обмін є гальмування процесів глюконеогенезу в печінці (*глюконеогенез* – утворення глюкози з жирних кислот, гліцерину та амінокислот). Гальмування глюконеогенеза гормоном здійснюється на рівні зниження синтезу ключових ферментів фосфоенолпіруваткарбоксикінази і фруктозо-1,6-дифосфатази. Ці ефекти опосередковуються також підвищенням швидкості утворення глікопептидів – медіаторів гормону (рис. 58).

Глюкоза в будь-яких фізіологічних станах – головне джерело живлення нервових клітин. При збільшенні секреції інсуліну відбувається деяке підвищення

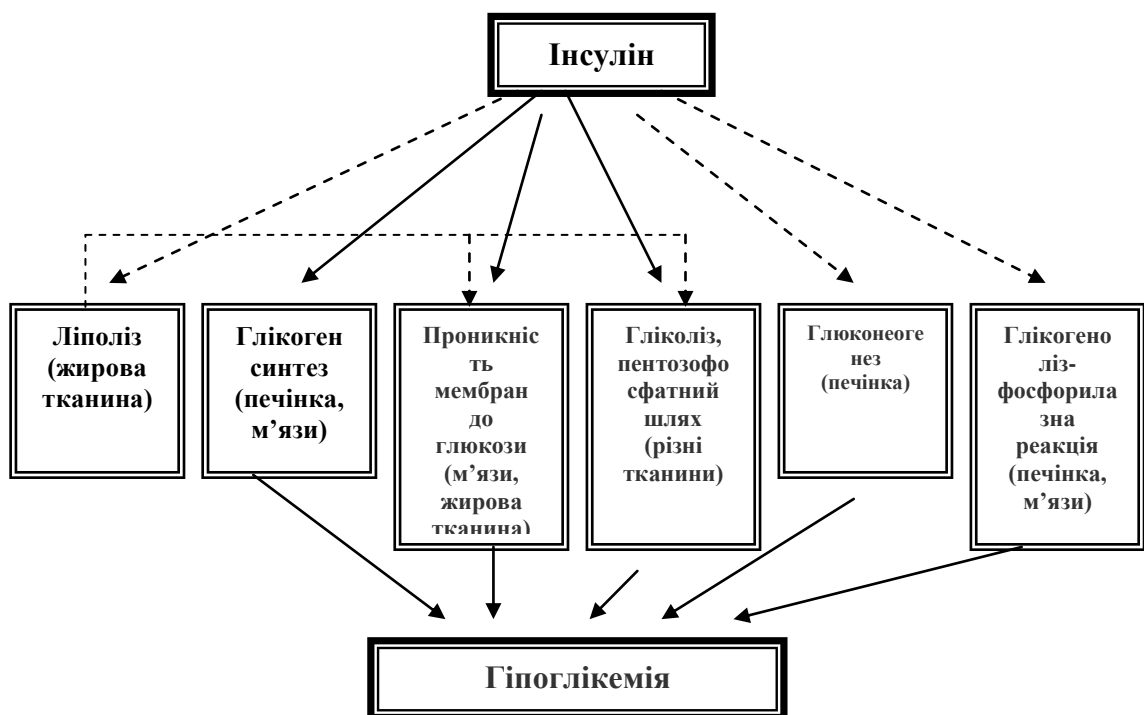


Рис 58. Дія інсуліну на вуглеводний і ліпідний обмін: суцільними стрілками зазначена стимуляція, переривистими – гальмування

споживання глюкози нервовою тканиною, мабуть, завдяки стимуляції в ній гліколізу. Проте, при високих концентраціях гормону в крові, що викликають гіпоглікемію, виникає вуглеводне голодування мозку і гальмування його функцій. Після введення дуже великих доз інсуліну глибоке гальмування мозкових центрів може призводити спочатку до розвитку судом, потім до втрати свідомості і падіння кров'яного тиску. Такий стан, що виникає при концентрації глюкози в крові нижче 45-50 мг%, називають інсуліновим (гіпоглікемічним) шоком. Судомну і шоківу реакцію на інсулін використовують для біологічної стандартизації препаратів інсуліну.

*Глюкагон і адреналін.* Гормон підшлункової залози глюкагон, на відміну від інсуліну, здійснює, гіперглікемічну дію. Глюкагон стимулює фосфорилазу та пригальмовує активність глікогенсинтетази, підвищуючи швидкість розпаду глікогену і знижуючи інтенсивність його синтезу. Ефекти гормону на ферменти метаболізму глікогену опосередковуються аденілатциклазним механізмом, що призводить до накопичення в клітинах-мішенях цАМФ та активації протеїнкіназ. Глюкагон стимулює глюконеогенез, підсилюючи синтез його основних ферментів, що також опосередковується цАМФ.

Адреналін, як і глюкагон, підсилює розпад глікогену і процеси глюконеогенезу. У фізіологічних концентраціях глюкагон переважно рецептується печінкою й адипозною тканиною, тоді як адреналін – м'язами (перш за все міокардом) і жировою тканиною. Цікаво відмітити, що як для глюкагону так і для адреналіну (дещо в меншій мірі) характерною є запізнювальна в часі стимуляція глюконеогенетичних процесів. Проте, для адреналіну характерним є збільшення глікогенолізу, внаслідок чого і підвищується гліколіз і дихання в м'язах.

Таким чином, за загальним впливом на гліколітичні процеси в м'язових клітинах адреналін є частково синергістом інсуліну, а не глюкагону. Очевидно, інсулін і глюкагон в більшій мірі – гормони живлення, а адреналін – стресовий гормон.

*СТГ-„соматомедіни”*, маючи гіперглікемічну дію, здійснюють два протилежних ефекти. З одного боку, ці гормони володіють інсуліноподібними властивостями, підвищуючи аналогічно інсуліну проникність мембран м'язових і жирових клітин до глюкози та збільшуючи концентрацію глікогену в печінці (припускають, що за рахунок цього одноразове введення невеликої дози гормону, особливо відразу після ін'єкції, викликає у щурів гіпоглікемічний ефект). З

другого боку, СТГ-„соматомедіни” – інгібітори гліколізу та потужні стимулятори глюконеогенезу в печінці та секреції глюкози в кров (антиінсулінова або діабетогенна дія). Існує припущення, що механізми дії СТГ-„соматомединів” на обмін глюкози в клітині здійснюються на рівні регуляції процесів трансляції і частково транскрипції.

*Соматостатин* володіє широким спектром регуляторних ефектів на секрецію гормональних сполук. Зокрема, він безпосередньо гальмує секрецію СТГ, інсуліну та глюкагону і, таким чином, здатний впливати на різні сторони вуглеводного метаболізму. Найінтенсивніше він гальмує секрецію глюкагону і СТГ.

*Глюкокортикоїди.* Кортизол та його аналоги за впливом на вуглеводневий обмін є антиінсуліновими (діабетогенними) гормонами, вони індукують синтез ферментів глюконеогенезу і глюкозо-6-фосфатази в печінці, гальмують гліколіз і транспорт глюкози в м’язи, лімфоїдну і жирову тканини. Глюкокортикоїди підсилюють дію глюкагону й адреналіну на глікогеноліз, що зумовлює гіперглікемічний ефект кортикостероїдів. Разом з тим глюкокортикоїди, як і СТГ, посилюють синтез глікогену в печінці завдяки збільшенню концентрації глюкозо-6-фосфату в процесі глюконеогенеза. Специфічний стимулятор біосинтезу кортикостероїдів АКТГ впливає на вуглеводний обмін лише за допомогою гормонів кори наднирників.

Очевидно, співвідношення рівнів продукції гормонів, що беруть участь в регуляції вуглеводного обміну, залежить від харчового режиму, фази живлення, м’язового навантаження, інтенсивності нервових процесів та інших чинників.

*Регуляція рівня глюкози у крові.* У нормі через декілька годин після споживання їжі концентрація глюкози в крові людини становить 4,4–6,5 ммоль/л (80–120 мг%). Під час споживання вуглеводної їжі вона зростає до 8-9 ммоль/л, а через 2 год повертається до норми. Голодування впродовж декількох діб рівень глюкози в крові майже не змінює. Постійність концентрації глюкози дуже важлива, оскільки при гіпоглікемії зростає ймовірність порушення функцій головного мозку. Це зумовлюється наступними факторами: - енергетичні потреби головного мозку забезпечуються тільки глюкозою (лише на пізній стадії голодування – кетоновими тілами); - запаси глікогену в головному мозку дуже незначні; - шляхом глюконеогенезу глюкоза в клітинах мозку не синтезується; - глюкоза надходить із крові в клітини головного мозку шляхом незалежної від інсуліну дифузії за градієнтом концентрації, при гіпоглікемії надходження стає недостатнім для нормального функціонування мозку (швидкий розвиток гіперглікемії також може зумовити порушення функцій мозку).

Концентрація глюкози в крові залежить від рівноваги між надходженням її в кров і споживанням тканинами. Оскільки, виведення глюкози з організму з сечею

в нормі дуже незначне, то підтримка сталості концентрації у відносно вузьких межах за значних коливань надходження з їжею забезпечується процесами обміну в тканинах. Система регуляторних механізмів включає гормони інсулін, глюкагон, адреналін, глюкокортикоїди, а також взаємодії між тканинами (печінкою, м'язами, мозком тощо) (табл. 19).

Таблиця 19

	Інсулін	Глюкагон	Адреналін	Глюко-кортикоїди	Гормон росту
<u>Печінка</u>					
Глікогенез	+		-		
Розпад глікогену до глюкози		+	+		
Гліколіз	+	-			
Глюконеогенез	-	+		+	
<u>М'язи</u>					
Надходження глюкози	+			-	-
Глікогенез	+		+		
Глікогеноліз					
Рівень глюкози в крові	↓	↑	↑	↑	↑

Після споживання вуглеводної їжі підвищена концентрація глюкози в крові стимулює поглинання її тканинами. Швидкість надходження в клітини печінки, м'язів, мозку й інших тканин прямо пропорційна концентрації глюкози в позаклітинній рідині. Крім того, висока концентрація глюкози в циркулюючій крові стимулює секрецію В-клітинами підшлункової залози інсуліну, який підвищує проникність глюкози через клітинні мембрани скелетних м'язів, жирової тканини. У клітинах інсулін стимулює утилізацію глюкози різними шляхами:

➤ У печінці й м'язах синтезується глікоген (інсулін індукує синтез глюकोкінази печінки, активує гексокіназу і глікогенсинтазу).

➤ У жировій тканині й печінці глюкоза перетворюється в жирні кислоти, які утворюють тканинні резерви у вигляді тригліцеридів жирової клітковини.

➤ Для всіх органів і тканин у період травлення й абсорбції катаболізм глюкози служить основним джерелом енергії. Посилюються гліколіз і аеробний розпад глюкози до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ . Після прийому їжі наближення дихального коефіцієнта до одиниці вказує на більшу інтенсивність окиснення глюкози. Величина катаболізму вуглеводів буде залежати від потреби організму в енергії. Крім того, в цей період високе відношення інсулін/глюкагон в крові стримує глюконеогенез. У результаті концентрація глюкози в крові наближається до норми, опускаючись іноді нижче вихідного рівня. Секреція інсуліну поступово припиняється.

При припиненні надходження вуглеводів їжі концентрація глюкози в крові протягом декількох днів майже не знижується завдяки двом процесам: розпаду глікогену печінки і глюконеогенезу. Зменшення концентрації глюкози в крові до

нижньої межі норми ініціює виділення підшлунковою залозою глюкагону, який активує фосфорилазу печінки. Зростають розпад глікогену і вихід глюкози в кров. Розпад глікогену печінки підтримує нормальний рівень глюкози в крові не більше 24 год, але вже через 5-6 год після прийому їжі починається повільне підвищення глюконеогенезу із амінокислот і гліцерину, а через 24 год глюконеогенез перебігає з максимальною активністю. Разом із глюкагоном, який активує ферменти глюконеогенезу, включаються глюোকортикоїди, які стимулюють синтез ферментів глюконеогенезу в печінці й посилюють розпад білків у інших тканинах, що забезпечує процес глюконеогенезу субстратами. Внаслідок низького відношення в крові інсулін/глюкагон під час голодування глюкоза не захоплюється печінкою, скелетними м'язами, міокардом, жировою тканиною. Перераховані чинники забезпечують в умовах голодування надходження глюкози в головний мозок у необхідній кількості. При тривалому голодуванні головний мозок, як і інші тканини, використовує як джерело енергії кетонів тіла. Крім глюкагону і глюোকортикоїдів, концентрацію глюкози в крові підвищує ще ряд гормонів. Адреналін – гормон мозкової частини надниркових залоз – виділяється в стресових ситуаціях і через каскадний механізм викликає швидкий і сильний розпад глікогену печінки до вільної глюкози. Підвищенням рівня глюкози в крові супроводжується дія гормону росту, адренкортикотропіну, тироксину. Таким чином, концентрацію глюкози в крові знижує тільки інсулін, а підвищує ряд гормонів. Існування групи надійних дублюючих механізмів підкреслює той факт, що найближчі результати гіпоглікемії небезпечніші, ніж наслідки гіперглікемії.

Узгоджена дія різних гормонів зумовлює досконалість регуляції гомеостазу глюкози, забезпечує пристосування обміну вуглеводів у всьому організмі до змін харчування, фізичної активності й інших фізіологічних умов.

Підвищена концентрація глюкози в крові внаслідок споживання вуглеводної їжі (аліментарна гіперглікемія) і внаслідок стресу (емоційна гіперглікемія) швидко знижується до норми. Стійка гіперглікемія може розвинутиись при цукровому діабеті, який виникає в результаті абсолютної чи відносної недостатності інсуліну. Інші причини гіперглікемії – надлишкова секреція гормону росту, глюোকортикоїдів, іноді ураження ЦНС, порушення мозкового кровообігу, захворювання печінки, підшлункової залози.

Гіперглікемію при цукровому діабеті можна розглядати як корисне пристосування, яке сприяє використанню глюкози клітинами мозку, міокарда, еритроцитами, тобто інсулінонезалежними тканинами. Однак, у скелетні м'язи, печінку та інші інсулінозалежні тканини глюкоза не надходить. При високій концентрації глюкози в крові підвищується швидкість зв'язування її з білками (глікозилювання білків), що зумовлює порушення їх функцій, тому тривала гіперглікемія викликає ряд віддалених ускладнень цукрового діабету. При діагностиці цукрового діабету кров для аналізу краще брати після голодування протягом хоча б 10 год. Концентрація глюкози в плазмі крові, взятої натщесерце, вища за 8 ммоль/л, свідчить про вірогідність цукрового діабету. Якщо концентрація глюкози знаходиться в межах 6-8 ммоль/л, то досліджують кров після цукрового навантаження (дають випити 75 г глюкози, розчиненої у воді). Концентрація через 2 год після навантаження 10 ммоль/л і вище вказує на



цукровий діабет, а концентрація від 8 до 10 ммоль/л – на знижену толерантність до глюкози. У частини осіб із порушеною толерантністю до глюкози можливий розвиток діабету. У хворих на цукровий діабет глюкоза може виділятися із сечею, зокрема після споживання їжі, при тяжких формах хвороби і під час голодування. Саме глюкозурія послужила основою для назви захворювання. У сечі здорових людей концентрація глюкози дуже низька, менша 0,8 ммоль/л (150 мг/л), оскільки клітини проксимальних відділів ниркових каналців майже повністю реабсорбують глюкозу з первинної сечі. Такий низький рівень глюкози в сечі виявляється лише високочутливими методами. Коли концентрація глюкози в плазмі крові й клубочковому фільтраті перевищує 10 ммоль/л, реабсорбційна здатність ниркових каналців стає недостатньою і певна кількість глюкози виділяється із сечею. Гіперглікемічна глюкозурія спостерігається не тільки при цукровому діабеті, а й при всіх захворюваннях, які супроводжуються рівнем гіперглікемії, вищим за нирковий поріг. Але в ряді випадків глюкозурія не розвивається, хоч вміст глюкози в плазмі крові перевищує нирковий поріг. Це спостерігається тоді, коли об'єм клубочкового фільтрату малий, загальна кількість глюкози, що надходить у ниркові каналці, низька і повністю реабсорбується.

Глюкозурія може бути і за нормальної чи дещо підвищеної концентрації глюкози в плазмі крові, якщо виникає дефект мембранотранспортного механізму в каналцях (ниркова глюкозурія). У даному випадку нирковий поріг знижений. Ниркова глюкозурія спостерігається іноді при вагітності, спадковій недостатності проксимальних відділів ниркових каналців, дії на клітини проксимальних каналців токсичних речовин (важких металів, органічних розчинників тощо)

Гіпоглікемія виникає при таких патологічних станах:

1) надмірно високому вмісті інсуліну внаслідок пухлин чи гіперплазії клітин острівців підшлункової залози; 2) гіпофункції надниркових залоз; 3) гіпофункції гіпофіза; 4) багатьох типах злоякісних пухлин, локалізованих поза підшлунковою залозою; 5) тяжких ураженнях печінки, нервової системи, шлунка і кишечника; 6) у ранньому дитячому віці при спадкових порушеннях обміну вуглеводів – галактоземії, несприйнятливості фруктози, деяких типах глікогенозів.

Крім того, гіпоглікемію можуть спричиняти деякі ліки, споживання значної кількості алкоголю. Найпоширенішими в клінічній практиці є гіпоглікемії, викликані надмірним введенням інсуліну хворим на цукровий діабет, а також прийомом ряду інших лікарських посередників. Гіпоглікемію, зумовлену надмірним введенням інсуліну чи високою продукцією ендогенного інсуліну, діагностують шляхом визначення вмісту інсуліну. Симптоми гіпоглікемії розвиваються, коли концентрація глюкози в плазмі крові стає нижчою 2,5 ммоль/л (45 мг/дл). Спостерігаються запаморочення, корчі та інші неврологічні порушення аж до гіпоглікемічної коми. Прояви посилюються при значному фізичному навантаженні чи при тривалих перервах між споживанням їжі.

**Регуляція обміну вуглеводів** здійснюється нерво-вогуморальним шляхом. *Центр*, що забезпечує підтримання сталого рівня глюкози в крові, розміщений у гіпоталамусі. Нейрони центру, реагують, на зміну концентрації глюкози в крові – *центральні глюкорецептори*. Збудження

від них через симпатичну нервову систему надходить до печінки і скелетних м'язів, спричинюючи розщеплення глікогену і виведення глюкози, що утворюється, в кров. У разі підвищення рівня глюкози в крові імпульси з гіпоталамуса надходять через парасимпатичні нерви до підшлункової залози; стимулюючи вироблення гормону інсуліну, а також до печінки, активізуючи утворення глікогену.

*Інсулін*, як основний чинник гуморальної регуляції вуглеводного обміну, має наступне значення: 1) підвищує проникність клітинних мембран до глюкози; 2) стимулює споживання глюкози майже всіма клітинами організму, за винятком клітин головного мозку; 3) активізує синтез глікогену з глюкози в печінці та скелетних м'язах.

Інсулін є єдиним гормоном, який знижує концентрацію глюкози в крові. Усі інші чинники, які підвищують рівень глюкози в крові, утворюють проінсулінову (контрінсулярну) систему. До неї входять крім симпатичної нервової системи також гормони: глюкагон, адреналін, глюোকортикоїди (гідрокортизон), соматотропін. Глюкагон продукується  $\alpha$ -клітинами панкреатичних острівців і разом з адреналіном мозкового шару надниркових залоз підвищує рівень глюкози в крові за рахунок *глікогенолізу* – розщеплення глікогену. Виділення цих гормонів регулюється симпатичною нервовою системою. Глюোকортикоїди кіркової речовини надниркових залоз та соматотропін передньої частки гіпофіза виділяються під впливом збудження глюкорецепторів гіпоталамуса кров'ю зі зниженим вмістом глюкози зумовлюючи підвищення концентрації глюкози в крові, активізуючи процес глюконеогенезу. При цьому одночасно гальмується виділення інсуліну.

## ОБМІН ЛІПІДІВ

Ліпіди – це жироподібні сполуки біологічного походження різноманітної структури, нерозчинні у воді, але розчинні в неполярних органічних розчинниках. Ліпіди (в більшості фосфоліпіди) є структурними компонентами клітинних мембран, особливо велика кількість їх у нервовій тканині; служать резервним енергетичним матеріалом; зі стеринів утворюються статеві гормони і кортикостероїди, холестерин дає початок жовчним кислотам, а з арахідонової кислоти утворюється велика група тканинних регуляторів – простагландинів. Крім цих основних функцій, ліпіди виконують роль

бар'єрів, які захищають організм від термічного і механічного впливу, можуть бути попередниками інших біологічно активних речовин.

Як джерело енергії ліпіди, які менш окиснені за вуглеводи й білки, у процесі окиснення виділяють удвічі більше енергії, ніж вони. Тому, за рахунок ліпідів, в основному нейтральних жирів, покривається 20-30, а за деякими даними, навіть 50% енергетичних витрат людини, хоча їх вміст у харчовому раціоні не перевищує 10%. Ще одна відмінність між вуглеводами й ліпідами полягає в тому, що ліпіди мають видову специфічність. Будь-який харчовий ліпід, який розщеплюється у процесі травлення в кишках, ресинтезується в епітеліальних клітинах ворсинок кишок на ліпіди, специфічні для певного виду тварин.

Вміст ліпідів у організмі людини становить 10-20% маси тіла, причому найбільше ліпідів відкладається в підшкірній клітковині, навколо нирок; деяка частина ліпідів міститься в печінці, скелетних м'язах. У багатьох тварин спостерігаються сезонні коливання вмісту ліпідів – відкладання їх у депо для використання під час зимової сплячки (ведмеді, бабаки) чи зимової нестачі корму (гуси, качки).

Та обставина, що, незважаючи на вид харчового жиру, в організмі споживача відкладаються властиві йому ліпіди, свідчить про здатність клітин організму синтезувати властиві його виду жирні кислоти. Проте, ця здатність не безмежна: по-перше, в разі споживання твариною великої кількості жиру якогось одного виду в її підшкірній клітковині замість власних ліпідів може з'явитись харчовий жир; по-друге, організм людини і більшості тварин не здатний синтезувати деякі ненасичені жирні кислоти: лінолеву, ліноленову, арахідонову. Тому, ці жирні кислоти у складі олій мають надходити разом з їжею до організму людини і тварин, хоча тваринний організм здатний синтезувати майже всі інші жирні кислоти і відповідно жири з вуглеводів та амінокислот. Прикладом є осіння відгодівля рослинної тварин: у їхній їжі майже немає жирів, проте під шкірою у них на зиму відкладається його чимало.

**Бурий жир.** У дрібних ссавців і тих, що впадають у зимову сплячку, між лопатками і на шиї відкладається жирова тканина темного кольору – *жирова бура тканина*. Вона є й у новонародженої дитини (у новонародженого клітковина складається з бурої жирової тканини, головною функцією бурої жирової тканини є утворення тепла, що не пов'язано з м'язовими скороченнями; з віком ця властивість бурої жирової тканини знижується), у дорослої людини її в 100 разів менше, ніж нейтрального жиру. Колір бурого жиру зумовлений наявністю в клітковині великої кількості мітохондрій з низкою окисних ферментів, завдяки яким у разі потреби відбувається інтенсивне окиснення жирних кислот цього

жиру. Як правило, біологічне окиснення субстрату відбувається паралельно з фосфорилюванням, унаслідок якого виділена під час окиснення енергія разом з фосфорною кислотою переходить до молекул АТФ – безпосередніх переносників енергії для фізіологічних чи біохімічних процесів. У бурій жировій клітковині окислення не поєднане з фосфорилюванням, останнє не відбувається, і вся енергія окисних реакцій виділяється у вигляді теплоти. Зазвичай бурій жир використовується переважно, а можливо, виключно в умовах охолодження організму для підтримання температури тіла.

Ліпіди поділяються на *прості, складні і похідні ліпідів*. *Прості ліпіди* – це ефіри спиртів і жирних кислот, до яких відносять жири, воски, стериди та складні ефіри вітамінів А і D. *Складні ліпіди* містять, крім спирту і жирних кислот, ще додаткові компоненти, які в організмі зустрічаються у вільному вигляді, зокрема жирні кислоти і холестерин. До *похідних ліпідів* належать стероїдні гормони, жовчні кислоти і вітамін D<sub>3</sub> (похідні холестерину), простагландини, тромбокساني і лейкотрієни (похідні поліненасиченої арахідонової кислоти).

Різні групи ліпідів розділяються за фізико-хімічними властивостями, що має значення для їх функцій в організмі. Зокрема, нейтральні жири є неполярними гідрофобними речовинами, оскільки не містять заряджених чи сильно полярних функціональних груп. У клітинах жири знаходяться в цитоплазмі у вигляді дрібнодисперсних емульгованих маслянистих крапельок, а у клітинах жирової тканини, адипоцитах, відкладаються у вигляді крапель, що заповнюють майже весь об'єм клітини. Отже, жири (триацилгліцерини) є резервними ліпідами. Ефіри холестерину (холестерини), також неполярні, гідрофобні і виконують роль резервної чи транспортної форми холестерину.

Інші групи ліпідів – фосфоліпіди, сфінгомієліни, гліколіпіди є полярними сполуками, для яких характерні амфіфільні властивості, завдяки чому фосфоліпіди та гліколіпіди є компонентами мембран. Холестерин має невеличку гідрофільну групу (гідроксил), тому амфіфільні властивості у нього менш виражені, ніж у фосфоліпідів, але він також входить до складу мембран, де локалізований у їх гідрофобній ділянці.

До ліпідів відносять наступні групи речовин.

**Жирні кислоти.** Жирні кислоти є характерними структурними компонентами більшості ліпідів. Це аліфатичні монокарбонові кислоти, що містять від 4 до 24 атомів вуглецю (здебільшого – 12-24). За властивостями вищі жирні кислоти є амфіфільними сполуками, які містять одну гідрофільну карбоксильну групу, що дисоціює, і довгий гідрофобний вуглеводневий ланцюг. Як правило, природні жирні кислоти містять парне число атомів вуглецю.

Виділяють насичені (масляна, лауринова, пальмітинова, стеаринова), моно- (пальмітоолеїнова, олеїнова, нервонова) і поліненасичені (лінолева, ліноленова, арахідонова) жирні кислоти.

**Нейтральні жири (ацилгліцерини, тригліцериди)** – це складні ефіри трьохатомного спирту гліцерину і жирних кислот. Залежно від кількості приєднаних жирних кислот, розрізняють моно-, ді- та триацилгліцерини. Триацилгліцерини, що містять залишки однакових жирних кислот, зв'язаних з гліцерином, називають простими, і назву їм дають за назвою жирної кислоти (наприклад, тристеарин, триолеїн або тристеарилгліцерин, триолеїлгліцерин за раціональною номенклатурою). Триацилгліцерини, що містять 2 чи 3 різні жирні кислоти, називають змішаними (наприклад олеопальмітостеарин чи олеїлпальмітилстеарилгліцерин). Триацилгліцерини з трьома насиченими жирними кислотами за консистенцією тверді при кімнатній температурі, а з трьома ненасиченими жирними кислотами – рідкі. Більшість природних жирів містять суміші простих і змішаних триацилгліцеринів. Залежно від співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот, змінюється температура плавлення жирів. Чим більше жир містить ненасичених, а також коротколанцюгових жирних кислот, тим нижча його температура плавлення. Триацилгліцерини жирової тканини людини містять 55% олеїнової, 10% – ліноленової, 5% – пальмітоолеїнової, тобто близько 70% ненасичених жирних кислот, а решта – насичені, із яких найбільше пальмітинової (близько 20%). Температура його плавлення 10-15 °С, тому в організмі при температурі тіла жир знаходиться в рідкому стані.

Жири із різних тканин одного і того ж організму можуть істотно відрізнятися за складом. Так, підшкірний жир людини містить більше насичених жирних кислот, а жир печінки – більше ненасичених. Жири гідролізуються при кип'ятінні з лугами чи кислотами або під дією ферментів (гідроліз при наявності лугів називають омиленням, оскільки утворюються мила – солі вищих жирних кислот). Жири нерозчинні у воді, тому для транспорту їх кров'ю і лімфою утворюються спеціальні транспортні форми – комплекси з білками і фосфоліпідами (ліпопротеїни).

Основна функція жирів – депо енергетичного палива. Вони значно краще, ніж глікоген, пристосовані для запасання енергії: по-перше, жири можуть нагромаджуватися у значно більших кількостях, по-друге, у розрахунку на одиницю маси в них запасається у два рази більше енергії, ніж у вуглеводах. Вміст запасних жирів у організмі людини масою 70кг достатній для забезпечення її енергетичних потреб протягом близько 40 днів голодування. Якщо б еквівалентний енергетичний резерв забезпечувався виключно запасами глікогену, то маса людини дорівнювала б 140 кг.

**Фосфоліпіди.** Фосфоліпіди поділяються на 2 групи: *гліцерофосфоліпіди* (містять, як і жири, спирт гліцерин) і *сфінгофосфоліпіди* (замість гліцерину містять аміноспирт сфінгозин).

Гліцерофосфоліпіди, що є похідними фосфатидної кислоти (діацилгліцеринфосфату), поділяються на ряд підгруп, серед яких найпоширенішими є холінфосфатиди і етаноламінфосфатиди (відповідно, містять

залишки холіну й етаноламіну). Кожна підгрупа гліцерофосфоліпідів – це не окрема речовина, а група сполук, які відрізняються залишками жирних кислот. При цьому в першому положенні гліцерину приєднується залишок насиченої жирної кислоти, а в другому – ненасиченої.

Усі гліцерофосфоліпіди є амфифільними сполуками, в яких одна частина молекули гідрофільна (включає залишки азотової основи і фосфорної кислоти), а друга – гідрофобна (хвіст), представлена вуглеводневими радикалами жирних кислот. Внаслідок амфифільності фосфоліпіди у водному середовищі утворюють структури з упорядкованим розміщенням молекул (міцели, ліпосоми) і складають подвійний ліпідний шар біологічних мембран.

Особливу роль у клітині відіграє компонент мембран – інозитолфосфатид (замість азотової основи містять шестиатомний циклічний спирт інозитол (інозит)). Продукти його гідролізу служать вторинними посередниками у реалізації відповіді клітини на зовнішній сигнал, що надходить на плазматичну мембрану, тобто функція їх аналогічна до функції цАМФ. У мембрані інозитолфосфатид знаходиться у формі інозитолфосфатид-4,5-дифосфату, а гідролізується він до діацилгліцерину й інозитолтрифосфату. Обидва продукти гідролізу дифундують із мембрани в цитоплазму і впливають на певні метаболічні процеси. Зокрема, інозитолтрифосфат стимулює вихід іонів кальцію із ендоплазматичного ретикулуму.

Спирт сфінгозин, структурний компонент сфінгофосфоліпідів, має гідрофобний вуглеводневий ланцюг, 2 гідроксильні та 1 аміногрупу. Сфінголіпіди містять тільки один залишок жирної кислоти, причому зв'язаний не з гідроксилом, а з аміногрупою амідним зв'язком. Сполуку сфінгозину і жирної кислоти називають церамідом. Шляхом приєднання до гідроксилу сфінгозину залишка фосфохоліну, фосфоетаноламіну чи фосфосерину утворюються сфінгомієліни. Сфінгомієліни проявляють амфифільні властивості і є структурними компонентами мембран. Особливо багато їх у нервовій тканині.

**Гліколіпіди.** Гліколіпіди, як і сфінгофосфоліпіди, містять сфінгозин, а відрізняються відсутністю фосфорної кислоти й азотової основи та наявністю залишків вуглеводів. Серед гліколіпідів виділяють цереброзиди та гангліозиди. Вуглеводна частина гліколіпідів мембран бере участь у розпізнаванні клітинами молекул та інших клітин. Зокрема, глікоцераміди є антигенами А і В мембран еритроцитів. Велика кількість цереброзидів відкрита у мембранах нервових клітин; вони характеризуються специфічним набором жирних кислот: лігноцерінова, нервонова, церебронова. Частина моносахаридів у цереброзидах мозку сульфатована (тобто, до одного із гідроксилів приєднаний залишок сірчаної кислоти). Гангліозиди знаходяться переважно у сірій речовині мозку, в плазматичній мембрані нервових і гліальних клітин. Гангліозидом є рецептор холерного токсину в кишечнику.

**Стероїди.** В основі структури стероїдів лежить конденсована система циклопентанпергідрофенантрону. Залежно від наявності додаткових метильних груп і довжини бокового ланцюга у положенні 17, вони поділяються на ряд груп: стерини, жовчні кислоти, стероїдні гормони, серцеві глікозиди тощо. Стерини – це стероїди, які містять боковий ланцюг із 8-10 атомів вуглецю і одну

гідроксильну групу у 3 положенні. Головний представник стеринів в організмі тварин і людини – холестерин. Він має один подвійний зв'язок, тобто є циклічним одноатомним ненасиченим спиртом. В організмі людини міститься близько 140г холестерину, частина – у вільному вигляді, частина – у вигляді ефірів холестерину з жирними кислотами (холестеридів).

Холестерин виконує функції структурного компонента мембран та попередника для синтезу жовчних кислот, стероїдних гормонів, вітаміну D<sub>3</sub>. Ефірами холестерину є, як правило, транспортна і резервна форми холестерину. Так, 70% холестерину в складі ліпопротеїнів плазми крові етерифіковано. Ефіри холестерину депонуються у цитоплазмі клітин. На відміну від фосфоліпідів, холестерин проявляє слабо виражені амфіфільні властивості, оскільки містить невеличку гідрофільну групу (один гідроксил), а основна циклічна система з боковим ланцюгом гідрофобна і досить жорстка, має витягнуту форму. У мембранах молекули холестерину знаходяться практично повністю у гідрофобній частині подвійного ліпідного шару. При цьому гідроксильна група примикає до гідрофільних „голівки” фосфоліпідів, а молекула холестерину орієнтована паралельно гідрофобним ланцюгам фосфоліпідів. Наявність холестерину в мембранах приводить до зниження їх проникності та надає їм більшої жорсткості. Холестерин знаходиться у значній кількості у плазматичних мембранах, у деяких тканинах (до 40 % усіх ліпідів мембран), а у внутрішній мембрані мітохондрій – усього до 2 %. Крім холестерину, в організмі тварин і людей знаходяться 7-дегідрохолестерин, із якого в шкірі під дією ультрафіолетових променів утворюється вітамін D<sub>3</sub>, ланостерин – проміжний продукт синтезу холестерину. В рослинах наявні фітостерини, в грибах – мікостерини, один із яких – ергостерин – є попередником вітаміну D<sub>2</sub>.

**Обмін холестерину.** Холестерин їжі всмоктується в кишечнику в складі міцел із жовчними кислотами, моноацилгліцеридами, вільними жирними кислотами. Кількість холестерину, яка всмоктується у кишечнику людини, обмежена (до 0,5 г за день). Надлишок холестерину, що надходить з їжею, виводиться з фекаліями у формі копростанолу, який утворюється під дією ферментів мікроорганізмів. У клітинах слизової кишечника холестерин етерифікується й ефіри холестерину в складі хіломікронів транспортуються до тканин. Хіломікрони віддають жири жировій тканині, а залишки хіломікронів захоплюються печінкою, де холестерин вивільняється. У гепатоцитах також синтезується холестерин. Крім того, сюди потрапляє холестерин із позапечінкових органів і тканин. Так утворюється фонд холестерину в печінці, який може використовуватися за 4 напрямками: 1) включення у мембрани гепатоцитів; 2) перетворення у жовчні кислоти; 3) секреція холестерину в жовч і далі в кишечник; 4) секреція в кров у складі ліпопротеїнів і перенесення до позапечінкових органів. Отже, печінка служить і головним джерелом холестерину, і головним центром розподілу холестерину в організмі.

Вихідною речовиною для синтезу холестерину, як і для синтезу жирних кислот і кетонів тіл, служить ацетил-КоА. Вся складна поліциклічна молекула холестерину утворюється повністю із ацетильних залишків ацетил-КоА. За добу в організмі людини синтезується 0,5-1,0 г холестерину. Близько 80 % цієї кількості

синтезується у печінці, решта – у клітинах слизової тонкого кишечника, шкіри, надниркових залозах, нервовій тканині. Ферменти, необхідні для синтезу холестерину, є у всіх клітинах, за винятком еритроцитів. Синтез холестерину регулюється декількома механізмами. Зокрема, за принципом негативного зворотного зв'язку холестерин як кінцевий продукт гальмує активність чи пригнічує синтез регуляторного ферменту метаболічного шляху –  $\beta$ -окси- $\beta$ -метилглутарил-КоА-редуктази, першого специфічного на цьому шляху ферменту. Активність редуктази гальмує також продукт її реакції – мевалонова кислота. При значному надходженні холестерину з їжею в організмі пригнічується синтез ендogenous холестерину. Крім того, цей регуляторний фермент може знаходитись у фосфорильованій (неактивній) і дефосфорильованій (активній) формах. Глюкагон через аденілатциклазну систему знижує активність редуктази, а інсулін, навпаки, підвищує. Таким чином, при голодуванні, коли секреція глюкагону підвищується, синтез холестерину загальмовується, а при споживанні значної кількості вуглеводів і жирів під дією інсуліну – стимулюється. Порушення регуляції біосинтезу холестерину є одним із факторів, що впливають на розвиток атеросклерозу.

Перенесення холестерину кров'ю здійснюється ліпопротеїнами. Із печінки холестерин виноситься разом із жиром у складі ліпопротеїдів дуже низької густини. У капілярах жирової й інших тканин ліпопротеїнліпаза каталізує гідроліз *ліпопротеїнів дуже низької густини* (ЛДНГ), і жирні кислоти захоплюються клітинами. Після втрати значної кількості жиру ЛДНГ стають у плазмі крові *ліпопротеїнами низької густини* (ЛНГ), оскільки вміст жиру в них знижується із 50% до 7%, а холестерину зростає від 20% до 45-50%. У ліпопротеїдах містяться в основному ефіри холестерину, а не вільний холестерин.

Головна функція ЛНГ – це транспорт холестерину до позапечінкових органів і тканин, де він використовується як структурний компонент мембран чи попередник при синтезі стероїдних речовин. ЛНГ мають менші розміри, ніж хіломікрони та ЛДНГ і завдяки цьому здатні проникати у позасудинний простір, де зв'язуються із специфічними білками-рецепторами на поверхні клітин. Комплекси ЛНГ з рецепторами надходять шляхом ендцитозу у клітини, після чого ліпопротеїнові частинки захоплюються лізосомами. Ферменти лізосом гідролізують білкову і фосфоліпідну оболонку ліпопротеїнів, гідролізують ефіри холестерину, що містяться в ядрі міцели. У результаті в клітинах зростає вміст вільного холестерину, який або використовується для побудови мембран і синтезу стероїдних речовин (гормонів, вітаміну D<sub>3</sub>), або депонується у вигляді холестеридів. Підвищення вмісту холестерину в клітинах пригнічує синтез у них білків-рецепторів до ЛНГ і, таким чином, зменшує захоплення клітинами нових ліпопротеїнових частинок. Це, у свою чергу, призведе до зростання концентрації холестерину в крові.

При спадковій сімейній гіперхолестеринемії (гіпербеталіпопротеїнемії) внаслідок генетичного дефекту чи порушенні синтезу білків-рецепторів до ЛНГ знижується поглинання ліпопротеїнів клітинами. У крові зростає концентрація ЛНГ і холестерину, який міститься у цих ліпопротеїнах. При цій спадковій хворобі дуже рано розвивається атеросклероз. Гомозиготна форма цієї хвороби



призводить до смерті у віці до 20 років. Транспорт холестерину від клітин різних органів і тканин до печінки здійснюється за допомогою ліпопротеїнів високої густини (ЛВГ). Вони утворюються в печінці, надходять у кров і забирають надлишок холестерину із поверхні периферичних клітин. Молекули вільного холестерину із мембран клітин надходять у зовнішню оболонку ЛВГ, де розміщуються між гідрофобними ланцюгами фосфоліпідів. У плазмі крові з ЛВГ зв'язується фермент лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ). Цей фермент каталізує реакцію утворення ефірів холестерину за рахунок перенесення залишку жирної кислоти із положення С-2 холінфосфатиду (лецитину) на холестерин. Обидва субстрати, холінфосфатид і холестерин, локалізовані поряд у зовнішній оболонці ЛВГ. Оскільки, продукти реакції – ефіри холестерину – не мають гідрофільної частини, вони переміщуються із оболонки ліпопротеїну в його ядро. Внаслідок цього вміст холестерину в оболонці ліпопротеїну зменшується і звільняється місце для надходження нових порцій холестерину. У холінфосфатиді в положенні С-2 приєднані в основному ненасичені жирні кислоти, тому утворюються ефіри холестерину з лінолевою кислотою. Обмін холестерином і його ефірами здійснюється і між циркулюючими у крові ліпопротеїнами, при цьому вільний холестерин, а також фосфоліпіди і триацилгліцерини переносяться із ЛДНГ і ЛНГ до ЛВГ, а на їх місце переносяться ефіри холестерину. Крім того, ліпопротеїди різних класів обмінюються білками, що входять до складу оболонки частинок. Внаслідок цих перенесень ЛВГ, які надходять із печінки у формі диску, стають сферичними. В їх ядрі міститься велика кількість ефірів холестерину. Саме ЛВГ сферичної форми захоплюються печінкою. Здатність ЛВГ забирати надлишок холестерину від клітин та інших ліпопротеїнів, переводити його у холестерини і транспортувати до печінки, де холестерин зазнає подальших перетворень, забезпечує їх антиатерогенну дію. У печінці ЛВГ розпадаються, холестерин вивільнюється і поповнює загальний фонд холестерину. Клітини печінки захоплюють також ЛНГ рецепторним механізмом. При цьому виключається синтез у печінці ендогенного холестерину, синтез білка – компонента ЛДНГ, а включається синтез білка – компоненту ЛВГ. Тим самим пригнічується секреція ЛДНГ і стимулюється секреція ЛВГ.

Вміст холестерину в органах і тканинах підтримується за допомогою певних механізмів на постійному рівні. Загальна кількість холестерину в організмі людини становить 100-150 г. Щодня з їжею надходить 0,3-0,5 г і синтезується до 1 г. При харчуванні рослинною їжею, в якій холестерину мало, синтезується більша його кількість. Виведення холестерину з організму здійснюється 2 шляхами. Одна частина холестерину (близько 0,5 г за добу) перетворюється у печінці в жовчні кислоти, загальна кількість яких в організмі не зростає, оскільки така ж кількість жовчних кислот виводиться з організму. Друга частина вільного холестерину екскретується у жовч і потрапляє в кишечник, незначна частка його всмоктується, а 0,5-1,0 г щоденно виводиться з калом у вигляді копростанолу – продукту перетворення холестерину ферментами мікроорганізмів. Дуже мала кількість холестерину перетворюється у стероїдні гормони і вітамін D<sub>3</sub>.

Таким чином, в організмі людини спостерігається динамічна рівновага: сумарна кількість холестерину, який надходить з їжею і синтезується у тканинах,

дорівнює сумарній кількості, що виводиться через кишечник і перетворюється у жовчні кислоти. Інтенсивність синтезу холестерину в печінці залежить від кількості, яка всмоктується у кишечнику, а також надходить від позапечінкових тканин у складі ліпопротеїнів. Синтез холестерину знаходиться під гормональним контролем, що, у свою чергу, визначається умовами забезпечення організму жирами і вуглеводами. Утворення жовчних кислот також регулюється за принципом негативного зворотного зв'язку. Тому, порушення ентерогепатичної циркуляції й екскреції жовчних кислот впливає на перетворення холестерину в жовчні кислоти. Крім того, жовчні кислоти прямо впливають на швидкість синтезу холестерину в клітинах слизової кишечника, гальмуючи активність регуляторного ферменту. Зміни у рівні холестерину плазми крові спостерігаються у відповідь на зміни насиченості жирних кислот їжі. Чим більше насичені кислоти їжі, тим вища концентрація холестерину в плазмі. Порушення балансу надходження і виведення холестерину призводять до зміни вмісту його в тканинах і крові. Підвищення концентрації холестерину в плазмі крові (гіперхолестеринемія) і порушення у системі ліпопротеїнів, що транспортують холестерин, відіграють провідну роль у розвитку атеросклерозу і пов'язаних з ним захворювань – ішемічної хвороби серця та інсульту.

Ще одним патологічним процесом, який зумовлений порушенням вмісту холестерину і жовчних кислот, є жовчнокам'яна хвороба. У жовчі холестерин утримується в розчиненому стані завдяки утворенню міцел із жовчними кислотами і фосфоліпідами. Нестача жовчних кислот і перенасичення жовчі холестерином призводять до його кристалізації й утворення каменів. Причинами можуть бути порушення всмоктування жовчних кислот у кишечнику, зниження синтезу їх у печінці, закупорення жовчних шляхів. Осадженню холестерину сприяють запальні захворювання жовчного міхура.

**Атеросклероз.** У плазмі крові знаходяться вільні жирні кислоти, жири (триацил-гліцерини), фосфоліпіди, холестерин і його ефіри. При цьому вільні жирні кислоти переносяться у вигляді комплексів з альбуміном, а жири, фосфоліпіди, холестерин і холестериди – у складі ліпопротеїнів. Підвищення чи зниження концентрації у плазмі крові певних класів ліпопротеїдів супроводжується відповідною зміною концентрації жирів, холестерину і фосфоліпідів. У клінічній практиці значно частіше зустрічаються гіперліпопротеїнемії (гіперліпідемії). За причинами розвитку розрізняють первинні (генетичні) і вторинні (аліментарні та внаслідок інших захворювань) гіперліпопротеїнемії. Дієта, багата висококалорійними продуктами, і надлишкова маса тіла сприяють формуванню первинних захворювань. Спостерігаються ожиріння, ксантоматоз і, значно рідше, атеросклероз. Гіперліпопротеїнемії характеризуються різким зростанням концентрації в крові холестерину і тому проявляються атеросклеротичними порушеннями. Рівень ЛНГ, а значить, і холестерину, значно підвищується при гіпофункції щитоподібної залози, гіперфункції кори надниркових залоз, ураженнях нирок. При цукровому діабеті, панкреатитах, гепатиті, хронічному алкоголізмі концентрація ЛНГ підвищується менше, а значно зростає рівень ЛДНГ. Таким чином, збільшення вмісту в плазмі крові холестерину в складі ЛНГ і, меншою мірою, ЛДНГ підвищує ризик

розвитку атеросклеротичного процесу. Потужним фактором захисту організму від розвитку атеросклерозу є підвищений рівень у плазмі крові ЛВГ, які усувають надлишок холестерину із клітин. Якщо зростання концентрації у плазмі крові загального холестерину підвищує ризик розвитку атеросклерозу, то зростання вмісту холестерину в складі ЛВГ його знижує. Невідомо, чому у деяких людей концентрація в плазмі крові ЛВГ більша, а в інших – менша. Зокрема, високий рівень ЛВГ спостерігається в осіб, що займаються важкою фізичною працею, у жінок – у віці статевої зрілості. Сприяє розвитку атеросклерозу підвищений рівень у крові триацилгліцеринів. Важливе значення має природа жирних кислот. Так, споживання тваринних жирів із насиченими жирними кислотами і недостача поліненасичених жирних кислот можуть спричинити у багатьох людей підвищення вмісту в сироватці крові триацилгліцеринів, холестерину і ЛНГ та зниження вмісту ЛВГ. Показано, що поліненасичені жирні кислоти обмежують всмоктування в кишечнику харчового холестерину, стимулюють у печінці синтез жовчних кислот, загальмовують синтез і секрецію ЛДНГ, проявляючи таким чином антиатерогенний ефект. Для розвитку атеросклеротичного процесу необхідні, крім порушень концентрації ліпідів крові, хоч незначні пошкодження ендотелію судин, які виникають внаслідок підвищеного тиску крові, запальних процесів, стресів, порушень згортання крові, дії токсичних агентів (нікотину, ендотоксинів тощо). Ліпопротеїни низької густини поглинаються гладком'язовими клітинами та клітинами крові і накопичуються під ендотелієм судин. Крім того, ЛНГ можуть утворювати комплекси з кислими глікозаміногліканами і глікопротеїнами, яким притаманні автоімунні властивості. Припускається можливість утворення автоантитіл і розвиток патологічного процесу за типом автоімунного. Фагоцитовані ліпопротеїни піддаються розщепленню під дією ферментів лізосом. Білки, фосфоліпіди, триацилгліцерини утилізуються, а молекули холестерину, які не розщеплюються далі, утворюють ефіри з масляною кислотою і накопичуються у великих кількостях. Внаслідок значних структурних і функціональних змін мембран клітини гинуть. Атерогенні бляшки із продуктів лізису клітин і холестерину покриваються капсулою із сполучної тканини, йде інтенсивна проліферація фібробластів. Стінки судин деформуються, стають жорсткими, на поверхні бляшок розвивається тромб, просвіт судин звужується аж до закупорення. Для лікування атеросклерозу використовують дієтотерапію (обмеження холестерину, жирів з насиченими жирними кислотами, калорійності раціону, підвищене споживання поліненасичених жирних кислот, рослинної клітковини, пектинів), ліки різних механізмів дії (інгібітори синтезу холестерину, стимулятори синтезу жовчних кислот, препарати, які стимулюють синтез ЛВГ, підвищують активність ліпопротеїніпази, зв'язують у кишечнику жовчні кислоти і обмежують їх всмоктування, препарати поліненасичених жирних кислот із морських продуктів), а також різні види плазмаобміну, сорбції атерогенних ліпопротеїнів на спеціальних полімерах.

**Травлення і всмоктування ліпідів.** У процесі травлення в шлунково-кишковому тракті ліпіди зазнають ферментативного гідролізу до компонентів, які можуть вбиратися стінкою кишечника. У ротовій порожнині ліпіди не

перетравлюються, оскільки у слині відсутні відповідні ферменти. В шлунку є ліпаза, яка каталізує гідроліз жиру до гліцерину і жирних кислот, але вона практично неактивна при низьких значеннях рН (оптимальне значення рН для дії шлункової ліпази – 5,5). Тому розпад жирів під дією ліпази шлунка відбувається у дітей грудного віку, в яких рН шлункового соку близько 5,0. Крім того, ліпаза діє на емульговані жири, а жири молока є високомолекулярними. Основним місцем травлення жирів та інших груп ліпідів є верхні відділи тонкого кишечника. У дванадцятипалу кишку виділяються жовч і сік підшлункової залози, що мають слабколужну реакцію за рахунок бікарбонатів і нейтралізують кислий хімул шлунка, який надходить у дванадцятипалу кишку. Панкреатичний сік містить ліпазу і фосфоліпази, які каталізують гідроліз жирів і фосфоліпідів. Але, оскільки, жири у воді нерозчинні, а ферменти-білки нерозчинні у жирі, то реакція гідролізу молекул жиру відбувається тільки на межі розподілу між ліпідною краплею і водною фазою. Тому, чим вищий ступінь емульгування жиру, тобто чим менші окремі краплі жиру, тим більша величина доступної поверхні. Основну емульгуючу дію виконують жовчні кислоти. Емульгуванню жирів сприяють також перистальтика кишечника, білки,  $\text{CO}_2$  і моноацилгліцерини.

За хімічною структурою жовчні кислоти відносяться до стероїдних сполук, похідних холанової кислоти. Синтезуються жовчні кислоти у печінці із холестерину. Додаткові гідроксильні групи утворюються шляхом мікросомального окиснення на мембранах ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів. Спочатку синтезуються дві первинні жовчні кислоти – холева і хенодезоксихолева. Після виділення жовчі в кишечник під дією ферментів кишкової мікрофлори із первинних жовчних кислот утворюються вторинні жовчні кислоти – дезоксихолева і літохолева. І первинні, і вторинні жовчні кислоти в кишечнику всмоктуються, із кров'ю ворітної вени потрапляють у печінку і знову екскретуються в жовч. Функціонують жовчні кислоти не у вільній формі, а у вигляді кон'югованих сполук із гліцином чи таурином. Утворення кон'югатів, або парних жовчних кислот, відбувається у печінці у дві стадії.

За фізико-хімічними властивостями жовчні кислоти є амфіфільними речовинами, у яких циклічна частина – гідрофобна, а боковий ланцюг – гідрофільний. На поверхні розділу жир–вода вони орієнтуються таким чином, що гідрофобна частина занурюється в жир, а гідрофільна частина – у водну фазу. Завдяки цьому знижується поверхневий натяг жирових крапель і вони розпадаються на дрібніші міцели. Ліпаза адсорбується на поверхні міцел, де і відбувається гідроліз молекул жиру.

Ліпаза утворюється у підшлунковій залозі у формі проферменту проліпази. У дванадцятипалій кишці проліпаза перетворюється в активну ліпазу завдяки приєднанню білка коліпази і дії жовчних кислот. Після прийому жирної їжі рН у верхньому відділі кишечника знаходиться у межах 6-7, що є оптимальним значенням для дії ліпази. Під час травлення жирні кислоти вивільняються у вигляді солей.

У всмоктуванні беруть участь жовчні кислоти. Утворюються міцели із жовчних кислот, моноацилгліцеринів, солей жирних кислот і невеликої кількості інших речовин, що становлять так званий холеїновий комплекс. Ці міцели стійкі у

водному середовищі, приблизно у сто разів менші за найдрібніші емульговані краплі жиру і здатні надходити у клітини слизової кишки шляхом піноцитозу. У клітинах жовчано-печінкові комплекси розпадаються, жовчні кислоти надходять у кров, потім – у печінку і використовуються для утворення жовчі. Таким чином, має місце постійна циркуляція жовчних кислот між печінкою й кишечником (кишково-печінкова циркуляція). За добу жовчні кислоти проходять ентерогепатичний круг 5-10 разів. І тільки невелика кількість – близько 0,2-0,5г – видаляється щодня з калом. Така ж кількість жовчних кислот синтезується. Загальний фонд жовчних кислот у людини становить близько 2,8-3,5г.

Холестерин знаходиться у харчових продуктах у вільному вигляді або у вигляді ефірів з жирними кислотами (холестеридів). Ефіри холестерину розщеплюються під дією ферменту холестеролестерази. Всмоктування холестерину відбувається у складі олійних комплексів, що містять між гідрофобними ділянками міцели невеликі кількості холестерину.

Гліцерин, азотові основи і фосфорна кислота є водорозчинними речовинами і вільно всмоктуються у кишечнику. Також легко всмоктуються жирні кислоти з коротким вуглецевим ланцюгом (менше 10 атомів вуглецю), які зустрічаються у ліпідах молока. Такі жирні кислоти після всмоктування клітинами слизової кишки потрапляють у кров ворітної вени і печінку. Швидке надходження у тканини важливе для харчування грудних дітей.

Жирні кислоти з довгим ланцюгом, зокрема стеаринова, пальмітинова, олеїнова, пальмітоолеїнова, лінолева і ліноленова, а також моноацилгліцерини, які всмоктались у вигляді міцел, після розпаду останніх у клітинах слизової кишки використовуються для синтезу специфічних для організму людини жирів і гліцерофосфоліпідів. Вільні жирні кислоти спочатку переходять у активну форму під дією ацил-КоА-синтетази. Далі активні форми жирних кислот переносяться на моноацилгліцерин з утворенням ді- і триацилгліцеринів. Реакції каталізують ацилтрансферази (такий процес називається ресинтезом жирів у стінці кишки). Із вихідних компонентів ресинтезуються і гліцерофосфоліпіди. У клітинах слизової кишки новосинтезовані молекули жирів, фосфоліпідів та ефірів холестерину, з'єднуючись із специфічним білком (апопротейном В), утворюють дрібненькі крапельки діаметром близько 1 мкм, які називаються хіломікронами. Вони містять близько 2% білка, 7% фосфоліпідів, 6% холестерину і його ефірів, 85% жирів. Білки і фосфоліпіди утворюють гідрофільну оболонку навколо гідрофобного ядра із жирів і ефірів холестерину. Гідрофобна частина білків і фосфоліпідів спрямована до середини, а гідрофільна – до поверхні, стабілізуючи краплі хіломікронів.

Через свої відносно великі розміри частинки хіломікронів не здатні проникати із ентероцитів у кровоносні капіляри, а дифундують у лімфатичні судини кишкових ворсинок. Тому, після перетравлення жирної їжі лімфа, прозора при голодуванні, стає молочно-білою із-за високої концентрації у ній хіломікронів. Таким чином, хіломікрони – це ліпопротейни, функцією яких є транспорт нерозчинних у воді жирів і холестерину від кишки до органів і тканин. Після надходження жирної їжі через 1-2 години плазма крові стає каламутною, спостерігається аліментарна гіперліпемія, тобто підвищена

концентрація хіломікронів у крові. Максимум аліментарної гіперліпемії припадає на 4-6 годину після приймання жирної їжі. При 12-14-годинному голодуванні хіломікрони у крові здорових людей відсутні. Хіломікрони надходять головним чином у жирову тканину й печінку, але також і в серце, легені та інші органи. На поверхні ендотелію капілярів цих тканин локалізований фермент ліпопротеїніліпаза, яка каталізує розщеплення триацилгліцеринів хіломікронів.

Жирні кислоти, утворюючись, потрапляють у клітини. У жировій тканині жирні кислоти використовуються для синтезу жирів, які відкладаються тут як резерв. Залишки хіломікронів, що містять ефіри холестерину, білки, фосфоліпіди і залишки жиру, захоплюються печінкою, де розпадаються до вільних жирних кислот, гліцерину, холестерину, амінокислот. Таким чином, процес травлення, всмоктування й асиміляції жирів – це складний процес, який складається із послідовних реакцій гідролізу жирів (ліполізу) і їх ресинтезу (рис. 59).

Отже, для забезпечення нормального травлення та всмоктування продуктів розпаду ліпідів має значення взаємодія чотирьох факторів: 1) секреція підшлунковою залозою гідролітичних ферментів, які каталізують розрив складноєфірних зв'язків; 2) надходження жовчних кислот, які емульгують жири і забезпечують всмоктування продуктів їх гідролізу; 3) захоплення продуктів травлення ліпідів клітинами слизової оболонки кишечника; 4) перетворення продуктів травлення у частинки для транспорту від клітин слизової у лімфатичні судини і далі – в кров.

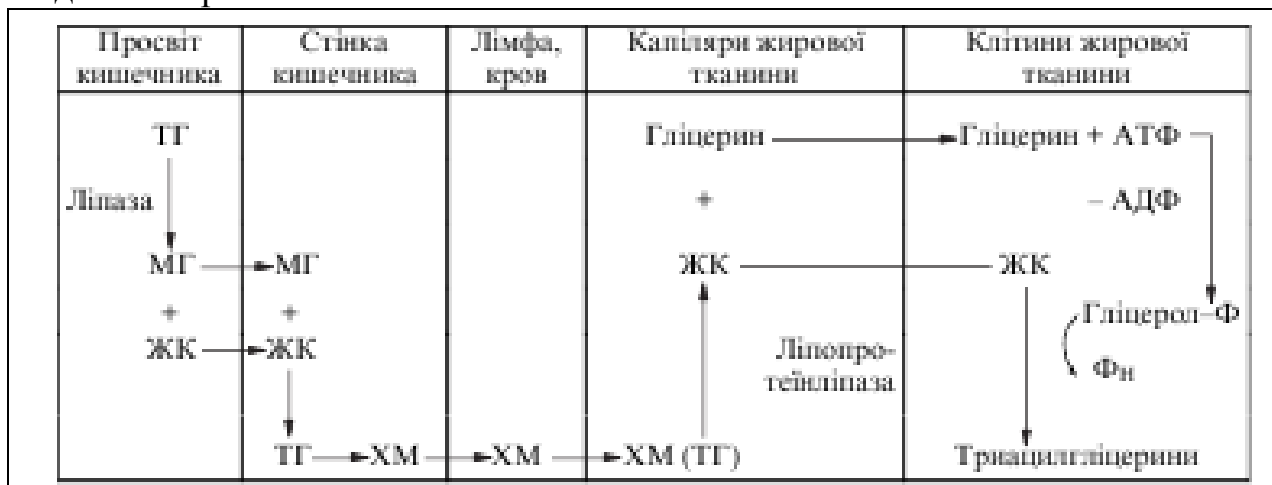


Рис. 59. Послідовні реакції розпаду і синтезу жирів у процесі їх травлення, транспорту та асиміляції: МГ – моноацилгліцерин; ТГ – триацилгліцерин; ЖК – жирні кислоти; ХМ – хіломікрони.

Порушення будь-якого із цих процесів та ушкодження кишечника призводять до розладу всмоктування ліпідів. Головним симптомом таких розладів є виведення із калом великої кількості нерозщепленого жиру або солей жирних кислот (мил), у таких випадках кал має характерний сірувато-білий колір. Цей симптом називається стеатореєю. Зазвичай, стеаторея супроводжується тяжкою діареєю, при якій організм втрачає воду й електроліти. Одночасно порушується всмоктування інших компонентів їжі, зокрема жиророзчинних вітамінів. При тривалому захворюванні внаслідок недостатнього надходження в організм жирів як джерела енергії розвивається *кахексія*. Диференціальна діагностика причин

порушення травлення і всмоктування ліпідів проводиться на основі аналізу вмісту в калі нерозщепленого жиру чи продуктів його розпаду, тобто мил.

Відома спадкова хвороба – гіперхіломікронемія, або гіперліпопротеїнемія типу I, при якій має місце недостатність ліпопротеїнліпази у плазмі крові. Ознаками є підвищений рівень хіломікронів у крові, навіть натщесерце, і надзвичайно різке підвищення концентрації жирів у крові після прийняття їжі. Жир відкладається і в шкірі (ксантоми). Ускладненням гіперхіломікронемії є панкреатит. Хороший терапевтичний ефект дає різке обмеження споживання жирів і висококалорійних продуктів харчування.

Жири – дуже важливе джерело енергії в організмі людини. Серед головних харчових речовин вони найбільш калорійні (39 кДж/1 г жиру). У клітинах жири відкладаються про запас у вигляді жирових крапельок, які складаються майже із чистого жиру і можуть у дуже великих кількостях накопичуватися і зберігатися у жировій тканині. У стані спокою такі органи, як серце, скелетні м'язи і печінка, понад половину необхідної енергії отримують за рахунок окиснення жирів. При фізичній діяльності та станах організму, які потребують підвищених енергозатрат, при голодуванні споживання тригліцеридів жирової тканини збільшується. Слід відмітити, що мозок і нервова тканина не можуть окиснювати жирні кислоти, забезпечення їх енергією відбувається за рахунок окиснення вуглеводів. Тільки при тривалому голодуванні у мозку використовуються як джерело енергії кетонів тіла – продукт перетворень жирних кислот, але не самі жирні кислоти.

Близько 95% всієї біологічно доступної енергії у молекулі триацилгліцеринів містять у собі залишки трьох кислот із довгим вуглецевим ланцюгом, і лише 5% енергії припадає на частку гліцерину. Спочатку триацилгліцерини розпадаються на гліцерин і жирні кислоти. Обидва компоненти окиснюються до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ , що супроводжується виділенням енергії.

**Гормональний контроль ліпідного обміну.** Інтегральним показником рівня інтенсивності жирового обміну є концентрація жирних кислот (або в деяких тканинах кетонових тіл). В стані спокою вміст жирних кислот становить в середньому 500-600 мкмоль/100 мл плазми. Цей параметр залежить від співвідношення швидкості ліполізу і ліпосинтезу в жировій тканині та печінці, з одного боку, і споживання вільних жирних кислот як джерело енергії в м'язах і інших тканинах – з іншого. Вуглеводи утилізуються та мобілізуються в організмі легше і рівномірніше, ніж тригліцериди. Тому, рівень глюкози в крові більш стабільний, ніж концентрація жирних кислот. Якщо концентрація глюкози в крові коливається  $\pm 30\%$ , то концентрація вільних жирних

кислот за деяких умов (голодування, інтенсивне м'язове навантаження, сильний стрес) може зростати до 500%. Таке значне підвищення рівня жирних кислот у крові пояснюється тим, що швидкості реакцій ліполізу різко перевищують швидкості реакцій утилізації жирних кислот. Не зважаючи на те, що жирні кислоти утилізуються в деяких тканинах значно повільніше, ніж глюкоза або інші моносахариди, вони цілком доступні для окислення у функціонуючих тканинах і при певних фізіологічних станах є важливими та першорядними енергетичними джерелами для багатьох типів клітин, зокрема скелетних м'язів, при недостатчі глюкози. У міокарді ж жирні кислоти – головні енергетичні продукти за будь-яких умов. На відміну від моносахаридів, швидкість споживання жирних кислот у всіх тканинах залежить від їх концентрації в крові і не залежить від проникності до них клітинних мембран.

Регуляторами ліполізу та ліпосинтезу виступають, в основному, ті ж гормони, що беруть участь і в регуляції вуглеводного обміну, до яких долучаються АКТГ, ліпотропін і МСГ, що здійснюють гіперліпацидемічну дію (рис. 60).



Рис 60. Мультигормональна регуляція ліполізу та ліпосинтезу: суцільними стрілками позначена стимуляція, пунктирними – гальмування

*Інсулін* – єдиний гормональний стимулятор ліпогенезу й інгібітор ліполізу. Стимуляція ліпосинтезу гормоном в жировій тканині, а також в печінці відбувається за рахунок посилення поглинання й утилізації глюкози.

Гальмування ліполізу здійснюється, очевидно, в результаті активації інсуліном фосфодіестерази цАМФ, зниження концентрації циклічного нуклеотиду, зниження швидкості фосфорилування малоактивної ліпази *b* і зменшення концентрації активної форми ферменту (ліпази *a*). Інгібування ліполізу в жировій тканині під дією інсуліну здійснюється унаслідок гальмування гідролізу тригліцеридів продуктами посиленого гормоном гліколізу.



Глюкагон, адреналін, СТГ (у плодів також ХСМ), глюкокортикоїди, АКТГ і споріднені йому гормони є стимуляторами ліполізу в жировій тканині і печінці. Глюкагон і адреналін реалізують свої гіперліпацидемічні ефекти з допомогою активації аденілатциклази і посилення утворення цАМФ, який підвищує за допомогою цАМФ-залежної протейнінази перетворення ліпази в активовану ліпазу *a*. припускають, що, аналогічним чином діють на ліполіз АКТГ, ліпотропін і МСГ. СТГ (або його ліполітичний фрагмент) і глюкокортикоїди, і також ХСМ підсилюють ліполіз, ймовірно, стимулюючи синтез білків-ферментів на рівні транскрипції і трансляції. Латентний період підвищення рівня жирних кислот у крові під впливом глюкагону й адреналіну становить 10-20 хв., під впливом СТГ і кортикостероїдів – 1 год та більше. Загалом, АКТГ надає складний ефект на ліпідний обмін, діючи на жирову тканину безпосередньо і через стимуляцію продукції глюкокортикоїдів корою наднирників, будучи, крім того, прогормоном  $\alpha$ -МСГ і фактора, стимулюючого секрецію інсуліну. Ліполітичним ефектом володіють також тироксин і трийодтиронін.

Гормональна стимуляція ліполізу в адипозній тканині і печінці в умовах голодування або стресу та подальша гіперліпацидемія призводять не лише до підвищення окислення жирних кислот, але і до гальмування утилізації вуглеводів в м'язах і, можливо, інших тканинах. Тим самим глюкоза „зберігається” для мозку, який переважно утилізує вуглеводи, а не жирні кислоти. Крім того, значна стимуляція ліполізу в жировій тканині гормонами підвищує утворення кетонових тіл з жирних кислот в печінці. Жирні кислоти, особливо ацетооцтова і оксимасляна, можуть бути субстратами дихання в мозку.

Іншим інтегральним показником ліпідного обміну є ліпопротеїди (ЛП), що транспортують холестерин та інші ліпіди від печінки до інших тканин і навпаки. ЛП низької густини – атерогенні (що викликають атеросклероз), ЛП високої густини – антиатерогенні. Біосинтез холестерину в печінці і метаболізм різних ЛП регулюються  $T_3$ , глюкокортикоїдами і статевими гормонами. При цьому  $T_3$  і естроген запобігає розвитку атеросклерозу судин.

Таким чином, рівень секреції комплексу гормонів, регулюючих вуглеводний і жировий метаболізм, знаходиться залежно від потреб організму в енергетичних ресурсах. При голодуванні, м'язовому і нервовому навантаженні, а також інших формах стресу, коли збільшується потреба у використанні вуглеводів і жирів, в здоровому

організмі відбувається посилення швидкості секреції тих гормонів, що підвищують мобілізацію та перерозподіл запасних форм поживних речовин і зумовлюють гіперглікемію і гіперліпацидемію (рис. 61).

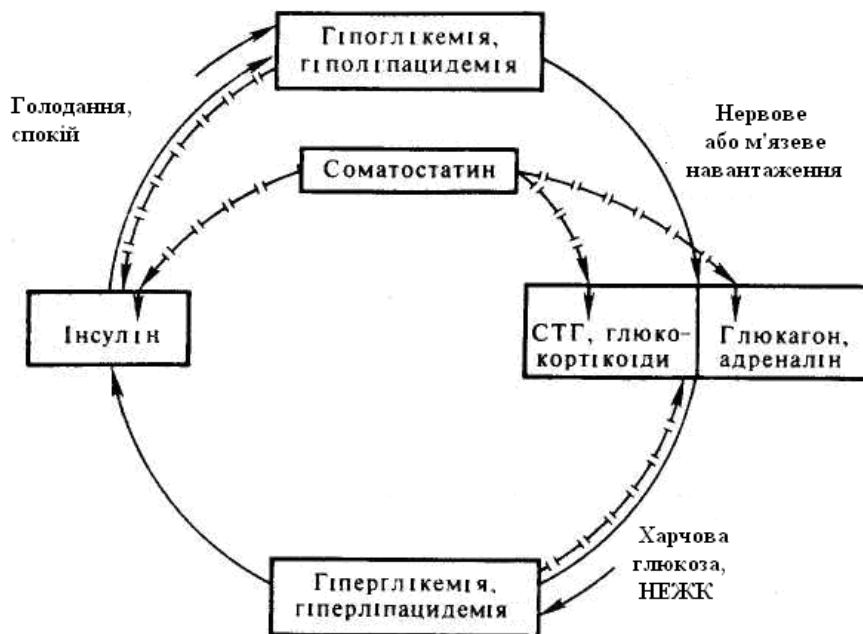


Рис. 61. Участь гормонів в регуляції і саморегуляції проміжного вуглеводного і ліпідного обміну: суцільними стрілками позначена стимуляція, пунктирними – гальмування

Одночасно при цьому гальмується секреція інсуліну. І, навпаки, їжа стимулює переважно секрецію інсуліну, який сприяє синтезу глікогену в печінці та м'язах, тригліцеридів в адипозній тканині і печінці, а також білка в різних тканинах.

Сигналами, стимулюючими секрецію інсуліну, є збільшення концентрацій всмоктуваних у кров глюкози, жирних кислот і амінокислот, а також посилення секреції гормонів шлунково-кишкового тракту – секретину і панкреозиміну. При цьому секреція гормонів „мобілізації” гальмується. Проте СТГ, що міститься в невеликих концентраціях в крові вже на ранніх стадіях споживання їжі, сприяє надходженню глюкози й амінокислот в м'язову і жирову тканини, а адреналін – в м'язову тканину. В той же час невисокі концентрації інсуліну при голодуванні і стресі, стимулюючи входження глюкози в м'язи, полегшують ефекти гіперглікемічних гормонів на м'язову тканину.

Одним з головних сигналів, що модулюють секрецію інсуліну, глюкагона, адреналіну й інших гормонів, що беруть участь в адаптивній саморегуляції проміжного обміну вуглеводів, є, як уже відмічалось, рівень глюкози в крові. Підвищення концентрації глюкози в крові

стимулює по механізму зворотного зв'язку секрецію інсуліну та гальмує секрецію глюкагону й інших гіперглікемічних гормонів. Показано, що ефекти глюкози на секреторну активність  $\alpha$ - і  $\beta$ -клітин підшлункової залози, а також хромафінних клітин є в значній мірі результатом прямої взаємодії глюкози із специфічними рецепторами мембран залозевих клітин. Разом з тим, ефекти глюкози на секрецію інших гормонів реалізуються на рівні гіпоталамуса або (і) вищерозміщених відділів головного мозку. Аналогічно глюкозі на підшлункову залозу і мозковий шар наднирників, але не на головний мозок, очевидно, діють і жирні кислоти, забезпечуючи саморегуляцію жирового обміну. Разом з факторами саморегуляції секреції вищезгаданих гормонів на жировий обмін здійснюють вплив багато внутрішніх і зовнішніх стресових агентів.

З глибокими порушеннями вуглеводного і жирового обміну у людини пов'язана важка ендокринна хвороба – *цукровий діабет*. Одним із закономірних ускладнень діабету є пошкодження дрібних і крупних судин, що створює передумови у хворих до розвитку атеросклерозу і інших судинних порушень. Таким чином, діабет сприяє поповненню числа осіб, страждаючих серцево-судинними захворюваннями.

*Жирове переродження печінки.* Паренхіматозним клітинам печінки належить провідна роль в обміні жирних кислот і жирів в організмі. У них відбуваються процеси  $\beta$ -окиснення жирних кислот, синтезу жирних кислот і жирів, утворення ліпопротеїнів, які транспортують жири до позапечінкових тканин. Порушення балансу синтезу і розпаду жирів, а також виносу їх із клітин призводить до жирового переродження печінки. Причини і механізми жирової інфільтрації печінки можуть бути різні. До них належить дія гепатотоксичних речовин (наприклад, галогенопохідні вуглеводів і алкоголь), нестача у їжі білка і холіну, хронічні інфекційні захворювання (туберкульоз, злоякісні пухлини печінки). Жирове переродження печінки при отруєннях чотирихлористим вуглецем, хлороформом та іншими галогенопохідними, які широко використовуються у промисловості, може бути наслідком як прискореної мобілізації резервних жирів, так і зниження здатності пошкоджених гепатоцитів розщеплювати жирні кислоти.

Підвищена мобілізація жирів із жирового депо і, як наслідок, затримка жиру в печінці можуть зустрічатися і при цукровому діабеті, голодуванні. Жирове переродження печінки у цих випадках можна вилікувати чи попередити надходженням з їжею достатньої кількості холіну чи холін фосфатиду і білків.

Білкове голодування само по собі також зумовлює жирове переродження печінки. А в експериментах на тваринах показано, що годування їх їжею з низьким вмістом холіну призводить до жирового переродження печінки. Механізм розвитку його в цих випадках інакший, ніж при отруєннях. Холін є компонентом фосфоліпідів, зокрема холінфосфатиду, а печінка є основним місцем

синтезу фосфоліпідів крові, для синтезу яких використовуються жирні кислоти. Тому, коли в організм потрапляє мало холіну чи амінокислот, з яких може синтезуватись холін, знижується швидкість синтезу фосфатидилхоліну, а значить, і швидкість, з якою жирні кислоти виводяться з печінки. Речовини, які попереджують жирове переродження печінки, називаються ліпотропними (до них відносяться холін, амінокислоти метіонін, серин та інші). Нестача холіну і метіоніну, крім зниження синтезу фосфоліпідів, зумовлює також зниження рівня карнітину – переносника жирних кислот із цитоплазми в мітохондрії. Таким чином, через зниження вмісту карнітину буде пригнічуватись швидкість окиснення жирних кислот, що також сприяє накопиченню жиру.

**Депонування жиру в жировій тканині. Ожиріння.** У жировій тканині відсутній фермент гліцеролкіназа, тому адипоцити повинні весь гліцеролфосфат, необхідний для синтезу жирів, отримувати із вуглеводів. Глюкоза також служить джерелом ацетил-КоА, АТФ і НАДФН, які використовуються для синтезу жирних кислот. Кількість жирів, що накопичуються в жирових депо, визначається більшою мірою вмістом у раціоні вуглеводів, ніж жирів. Крім синтезу жирів із глюкози, жирова тканина може використовувати жирні кислоти, які надходять до неї у складі хіломікронів із кишечника та ліпопротеїнів із печінки. Весь жир, який синтезується у жировій тканині, тут залишається та депонується. На відміну від печінки, жирова тканина не утворює ліпопротеїнів, тому не може постачати свої жири в кров. Мобілізація жиру із жирових депо відбувається лише після гідролізу жиру до вільних жирних кислот і гліцерину.

Депонований жир людини характеризується високим вмістом ненасичених жирних кислот, більше половини яких припадає на олеїнову і лінолеву. Тому, жир людини має низьку температуру плавлення (10-15°C) і знаходиться в клітинах у рідкому стані. У нормі жири складають близько 15% маси тіла дорослої здорової людини, хоча можливі значні коливання, залежно від віку, статі та конституції. При цьому встановлюється стаціонарний динамічний стан (рівновага) синтезу жирів і їх окиснення, так що протягом порівняно тривалого часу вміст жиру в організмі зберігається на відносно постійному рівні, хоч відбувається постійне оновлення – за декілька днів жири жирової тканини повністю оновлюються. При тривалому голодуванні і систематичних інтенсивних фізичних навантаженнях кількість депонованого жиру зменшується. І навпаки, якщо швидкість розпаду постійно менша за швидкість депонування, то настає ожиріння.

Найчастіша причина ожиріння – надлишкове надходження калорій з їжею чи недостатні енергетичні затрати організму внаслідок гіподинамії. Незалежно від того, які харчові продукти (вуглеводи, жири, білки) будуть надходити в кількостях, які перевищують енергетичні затрати організму, надлишок калорій іде на синтез жирів.

Різні індивіди значно відрізняються за схильністю до ожиріння. В експериментах показані різкі індивідуальні відмінності збільшення маси тіла у людей при однаковому фізичному навантаженні та одному й тому ж ступені переїдання. Між повними і худими людьми існує, ймовірно, генетично детермінована різниця у ступені поєднання тканинного дихання й окиснювального фосфорилування, співвідношенні аеробного й анаеробного

обмінів, активності транспортних АТФаз, функції щитоподібної залози (швидкості синтезу тиреоїдних гормонів, концентрації їх у крові, наявності рецепторів до тиреоїдних гормонів у клітинах-мішенях). Значення генетичного фактора в етіології ожиріння людей підтверджене епідеміологічними дослідженнями. Часто ожиріння є наслідком ендокринних захворювань та уражень головного мозку.

На процеси утилізації жиру впливає декілька гормонів.

➤ Адреналін і норадреналін збільшують утилізацію жиру під час інтенсивної м'язової роботи. Ці гормони активують гормон-чутливі тригліцеридні ліпази, що знаходяться в жирових клітинах. Відбувається швидке розщеплювання тригліцеридов і вивільнення жирних кислот. Різного роду стресові фактори, збуджуючи симпатичну систему, викликають аналогічну дію.

➤ Кортикотропін (АКТГ), що виділяється передньою часткою гіпофіза у відповідь на стрес, стимулює секрецію в кірковому шарі надниркових глюкокортикоїдів (кортизолу). Кортизол і кортикотропін активують гормон-чутливу тригліцеридну ліпазу, яка збільшує вихід жирів з жирової тканини.

➤ Гормон росту надає ефект, подібний до дії АКТГ і кортизолу, але виражений у меншій мірі.

➤ Зниження концентрації інсуліну активує гормон-чутливу ліпазу і викликає швидку мобілізацію жирних кислот.

➤ Гормони щитоподібної залози викликають швидке вивільнення жирних кислот.

Ожиріння визначають за індексом маси тіла (ІМТ), що становить  $30 \text{ кг/м}^2$  і вище. Індекс маси тіла підраховують як відношення маси тіла (кг) до росту (см), піднесеного до квадрату. Нормативні показники ІМТ знаходяться в межах  $18,5$ – $24,9 \text{ кг/м}^2$ . Ожиріння слід відрізнити від надмірної маси тіла, при якій ІМТ становить  $25$ – $29,9 \text{ кг/м}^2$ . ІМТ менше  $18,5 \text{ кг/м}^2$  свідчить про дефіцит маси тіла. Залежно від величини ІМТ виділяють три ступені ожиріння (таблиця 20), чим вище ступінь, тим вище ризик для здоров'я.

Таблиця 20

#### Класифікація ожиріння

Показник	ІМТ ( $\text{кг/м}^2$ )	Ризик для здоров'я
Недостатня маса	<18,5	Підвищений
Нормальна маса	18,5–24,9	Мінімальний
Надмірна маса	25–29,9	Підвищений
Ожиріння I	30–34,9	Високий
Ожиріння II	35–39,9	Дуже високий
Ожиріння III	40 і більш	Вкрай високий

Виділяють чоловічий і жіночий типи ожиріння, який визначають визначенням відношення окружності талії до окружності стегон (ОТС):

- *Чоловічий тип* (андроїдний, або абдомінальний), з переважним відкладенням жиру у верхній частині тіла; показник ОТС у жінок вищий 0,85, у чоловіків – вищий 0,95; чоловічий тип ожиріння частіше поєднується з інсулінорезистентністю, порівняно з жіночим.
- *Жіночий тип* (гінекоїдний, або сідничний), з переважним відкладенням жиру в нижній частині тіла; показник ОТС у жінок нижчий 0,85, у чоловіків – нижчий 0,95; жіночий тип ожиріння краще піддається лікуванню дієтою, порівняно з чоловічим.

Загалом, виділяють три основні фактори, що призводять до розвитку будь-якого типу ожиріння: низька швидкість метаболічних процесів (наприклад, при гіпотиреозі), високий дихальний коефіцієнт та інсулінорезистентність. Можливі причини інсулінорезистентності при ожирінні: - підвищення вмісту вільних жирних кислот, які пригнічують інсулінзалежну утилізацію глюкози в м'язах, стимулюють глюконеогенез в печінці і пригнічують інсулін в печінці; фактор некрозу пухлини, що виступає медіатором інсулінорезистентності, оскільки його синтез в адипоцитах корелює із ступенем інсулінорезистентності; також його пов'язують з тирозинкіназою інсулінового рецептора, блокуючи дію на нього інсуліну.

До патологічних впливів на індекс маси тіла відносять наступні.

- *Нервова анорексія* – наполеглива відмова від їжі, що супроводжується схудненням і іншими симптомами голодування. При такому захворюванні контроль за харчовою поведінкою збережений. При нервовій анорексії спостерігають вторинні ендокринні і метаболічні порушення, і функціональні розлади, що часто призводять до небезпечного для життя виснаження.

- *Булімія* – розлад у вигляді повторних і неконтрольованих нападів поглинання великої кількості їжі протягом короткого періоду часу з подальшими викликанням блювоти, очищенням кишечника і анорексією. Як і нервова анорексія, булімія супроводиться страхом збільшення маси тіла, проте при цьому контроль за харчовою поведінкою загублений.

**Регуляція обміну ліпідів.** На прикладі взаємних перетворень речовин видно тісний зв'язок обміну ліпідів і вуглеводів та його регуляції. *Центр* регуляції ліпідного обміну розміщений також у гіпоталамусі (рис. 62).

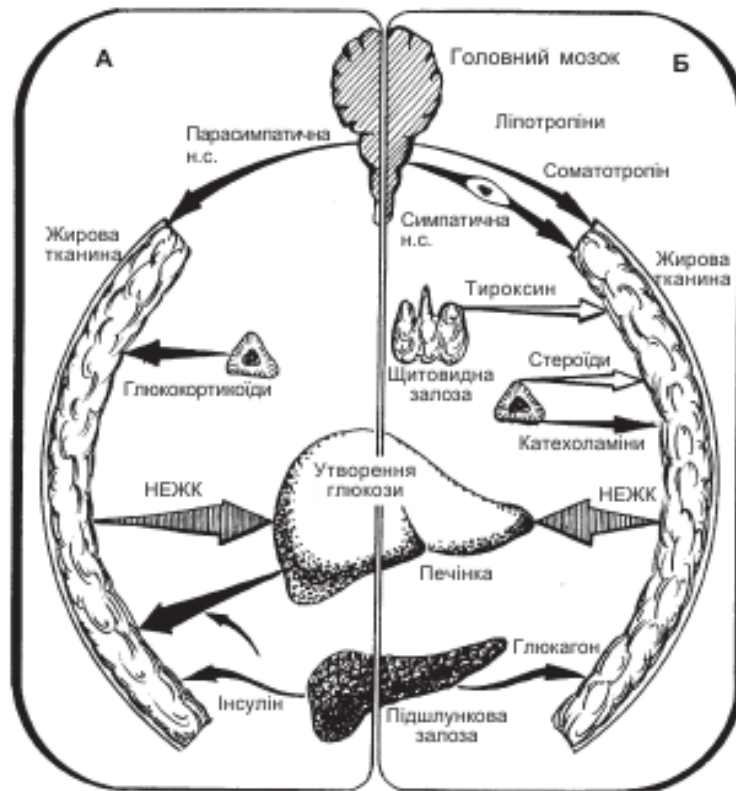


Рис. 62. Нейрогуморальна регуляція жирового обміну: А – фактори, які сприяють депонуванню ліпідів; Б – фактори, які сприяють мобілізації ліпідів.

Розвиток пухлини в ділянці вентроприсередньої частини гіпоталамуса у людини часто спричинює *патологічне ожиріння*. Руйнування цієї ділянки мозку в експерименті на тварині також призводить до ожиріння, а uszkodження бічної частини гіпоталамуса – до різкого схуднення – *кахексії*. Внаслідок таких операцій порушуються механізми, що регулюють приймання їжі: у першому випадку воно зростає, а в другому гальмується. Крім того, в таких випадках, безумовно, розвивається й порушення регуляції жирового обміну.

Сигналом для центру регуляції обміну ліпідів є рівень глюкози в крові, який сприймається гіпоталамічними глюкорецепторами. Зниження її концентрації через гіпоталамус стимулює розщеплення і ліпідів – ліполіз і гальмує синтез їх. У разі підвищення рівня глюкози в крові, навпаки, активізується процес ліпогенезу і гальмується ліполіз. Крім того, в бічній частині гіпоталамуса виявлено глюкорецептори, чутливі до вільних жирних кислот.

Свій вплив на ліпідний обмін гіпоталамічні центри здійснюють головним чином через залози внутрішньої секреції. Передня частка гіпофіза соматотропіном безпосередньо, а тиро-, гонадо- та

кортикотропіном через щитоподібну, статеві залози та кору надниркових залоз відповідно мобілізує ліпіди, сприяє їх розщепленню і зменшенню їхньої кількості в депо, Так само діють гормони мозкового шару надниркових залоз адреналін та норадреналін і гормон підшлункової залози глюкагон. Інший гормон підшлункової залози інсулін, навпаки, стимулює утворення жиру і відкладання його в підшкірній клітковині.

У регуляції обміну ліпідів бере участь симпатична і парасимпатична нервова система. Перша мобілізує жирові запаси для використання виділюваної під час їх окиснення енергії в процесах життєдіяльності, а друга, навпаки, посилює синтетичні процеси – ліпогенез. Показовим відносно цього є жирова бура тканина, яка дуже багата на симпатичні нервові волокна. Якщо ділянку такої тканини денервувати, то в разі тривалого охолодження чи голодування підшкірний жир зникає в усьому тілі, за винятком денервованої ділянки.

## ОБМІН БІЛКІВ

Білки складають 18-20% від загальної маси і близько 50% сухої маси тіла людини. В організмі масою 70кг є 12-15кг білків. На відміну від вуглеводів і жирів, в організмі немає резервних білків. У той же час білки відіграють надзвичайно важливі функції в організмі (пластична, каталітична, енергетична, деякі білки проявляють властивості гормонів, виконують захисну функцію і т. п.). Це означає, що білки дуже динамічні структури, в організм вони постійно надходять із харчовими продуктами, синтезуються, розкладаються, перетворюються в інші речовини.

В організмі людей і тварин вміст білка значно вищий, ніж у рослин. У м'язах, легенях, селезінці, нирках на білки припадає більше 70-80% сухої маси; в печінці – 57%, у мозку – 45%. Найнижчий вміст білка в кістці і у зубах – 20 і 18%. Неоднаковий вміст білка і у різних субклітинних органелах. Найбільше білка в гіялоплазмі (внутрішньоклітинний сік). Якщо прийняти загальний білок клітини за 100%, то на гіялоплазму припадає 40%; мітохондрії та мікросоми містять по 20%, ядро – 12%, лізосоми – 2%, пероксисоми – 2,5%, плазматична мембрана – 1,5% білка. Вміст хімічних елементів у білка (у % від сухої маси): вуглець – 51-55, кисень – 21-28; азот – 15-18; водень – 6-7; сірка – 0,3-2,5. У склад деяких білків входять фосфор (0,2-2 %), залізо та інші елементи. Найбільш постійним для білків тваринного, рослинного і мікробного походження є вміст азоту – в середньому 16%; на цій основі за вмістом азоту розраховують кількість білка: масу азоту, встановлену аналізом, множать на коефіцієнт 6,25 ( $100:16=6,25$ ).



Організм може тривалий час обходитись без жирів або вуглеводів, але виключення із раціону білків навіть на короткий час призводить до значних порушень, а іноді – до незворотних патологічних змін. За добу в організмі людини оновлюється близько 400 г білків, тобто стільки розпадається до амінокислот і стільки ж синтезується. Частина амінокислот, утворених при розпаді білків, використовується для біосинтезу нових білків із поповненням енергії у вигляді АТФ або перетворюється в непептидні речовини (аміни, гем, тироксин, холін, таурин тощо). Це означає, що для поповнення втрачених під час метаболізму амінокислот організм повинен постійно одержувати білки з продуктами харчування.

Під час травлення в шлунково-кишковому тракті білки розпадаються до амінокислот. Утворені амінокислоти використовуються для синтезу білків організму, а також небілкових азотових речовин. Оскільки, на частку білків і вільних амінокислот припадає більше 95% всього азоту в організмі, то за азотистим балансом, тобто різницею між кількістю азоту, що надходить з їжею, і кількістю азоту, що виводиться з організму (переважно у вигляді сечовини), можна оцінювати загальний білковий обмін.

На початку 30-х років ХХ ст. у зв'язку з економічною кризою, що охопила весь світ, гостро постала проблема харчування населення, зокрема питання про білкову норму та білковий мінімум. Німецький дослідник Рубнер експериментально визначив *коефіцієнт зношування білка* – це кількість білка, що розпалась в організмі (кількість азоту, що виділилась за добу із сечею) при вживанні безбілкової їжі. Цей коефіцієнт становив 0,028-0,075г азоту на 1кг маси людини, що відповідає 13-30г білка на добу для дорослої людини масою тіла 70кг. Вважали, що це і є *білковий мінімум*, за якого можна підтримувати азотисту рівновагу у людини. Проте виявилось, що додавання до вуглеводно-жирового раціону людини чи тварини білка в кількості білкового мінімуму різко підвищує інтенсивність обміну речовин, і виведення азоту з сечею перевищує його вміст у введеному білку. Тобто, білок їжі стимулює обмін речовин, зокрема білковий обмін. Це явище дістало назву *специфічної динамічної дії білків їжі*, а сам факт змусив фахівців збільшити „норму” білка в їжі людини. Нині вважають, що *білкова норма* дорослої людини становить 0,75-1 г/кг маси тіла, тобто 60-80г білка на добу.

Розрізняють *три види азотистого балансу*. В дорослої здорової людини при нормальному харчуванні спостерігається *азотистса*

*рівновага (нульовий азотистий баланс)*, тобто кількість азоту, що надходить, дорівнює кількості, що виділяється з організму. *Позитивний азотистий баланс* спостерігається під час росту організму, вагітності, одужання після виснажливих захворювань. За цих умов кількість азоту, що надходить в організм, більша за кількість азоту, що виводиться з організму, тобто загальна білкова маса в організмі збільшується. *Негативний азотистий баланс* вказує на збільшення кількості азоту, що виводиться з організму, порівняно з надходженням. Він спостерігається в похилому віці, при виснажливих захворюваннях, білковому або повному голодуванні. В цих випадках загальна маса білків в організмі зменшується.

Повне виключення білка з їжі призводить до швидкого розвитку негативного азотого балансу, що виражається щоденною втратою близько 4г азоту, тобто 25г білка. Це означає, що за умов виключення білка з їжі та при достатньому надходженні всіх інших харчових продуктів за добу організм тратить близько 25г тканинних білків. У разі повного голодування втрата білків ще більша, оскільки в такому випадку амінокислоти, що утворюються при розпаді тканинних білків, будуть використовуватися і для забезпечення енергетичних потреб організму. Максимальна кількість азоту, що екскретується за цих умов, становить близько 20г на день (тобто розкладається близько 125г білка). Тривале голодування, як і повне голодування, неодмінно призводить до смерті.

Наслідки білкового голодування: порушення фізичної і психічної активності, зниження вмісту білків плазми, що спричиняє порушення колоїдно-осмотичної рівноваги, набряки, зниження синтезу білків м'язів, зниження температури, ослаблення діяльності серця, порушення імунітету.

У дорослої людини при нормальному харчуванні має місце азотиста рівновага. Якщо в умовах азотистої рівноваги підвищити кількість білка в їжі, то азотиста рівновага незабаром відновиться, але вже на вищому рівні. Таким чином, азотиста рівновага може встановлюватись при значних коливаннях вмісту білка в їжі. Мінімальна кількість білка в раціоні, достатньому за калорійністю, при якій підтримується азотиста рівновага, становить 30–50г. Оптимальним для підтримання нормального стану дорослого організму є споживання 80–100г повноцінного білка (при важкій фізичній роботі – 100–150г).

Доведено, що всі білки тіла постійно оновлюються та швидкість оновлення білків різних структур організму істотно відрізняється.

Кількісно її виражають через період напіврозпаду, тобто час, за який розпадається половина білків тіла або певного органа чи навіть окремих білків. Період напіврозпаду білків плазми крові становить близько 10 днів, білків слизової оболонки кишечника – декілька днів, розчинних білків печінки – від хвилин до 20–30 днів, білків-гормонів – від кількох хвилин до тижня і більше. Повільніше оновлюються білки м'язів, мозку, шкіри, сполучної тканини. Різні білки будь-якої тканини чи органа також значно відрізняються за швидкістю оновлення. Наприклад, період напіврозпаду міозину м'язів – 27 тижнів, а деяких ферментів м'язевих клітин – години чи декілька днів. Середня величина періоду напіврозпаду для білків всього організму людини становить приблизно 80 днів. Щоденно в організмі людини за умов азотистої рівноваги синтезується близько 400г білків, тобто приблизно у 4 рази більше, ніж споживається із їжею. Висока швидкість синтезу білка точно зрівноважується швидкістю його розпаду.

**Гормональна регуляція обміну** здійснюється групою гормонів:

- *Гормон росту* підвищує інтенсивність білкового синтезу за рахунок збільшення транспорту амінокислот через клітинні мембрани і прискорення процесів транскрипції та трансляції.
- *Інсулін* прискорює транспорт деяких амінокислот у клітини. Збільшуючи споживання глюкози клітинами, інсулін зменшує використання амінокислот для поповнення енергетичних затрат.
- *Тестостерон* збільшує накопичення білків в організмі, особливо, скоротливих білків м'язів.
- *Естрогени* збільшують підвищення білків, проте менш виражено, ніж тестостерон.
- *Глюкокортикоїди* зменшують кількість білків в багатьох тканинах, тобто гальмують синтез білків у них, за винятком печінки; проте збільшують концентрацію амінокислот у плазмі, кількість білків у печінці та плазмі, стимулюють використання амінокислот для глюконеогенезу.
- *Тироксин* підвищує інтенсивність метаболізму в усіх клітинах та підвищує обмін білків.

Таким чином, на білковий обмін впливають: вік; фізіологічний стан організму, зокрема нервово-гормональний статус; фізичне навантаження; характер харчування (кількісний і якісний склад білків їжі, а також надходження з нею вуглеводів, ліпідів, вітамінів, мінеральних солей).

Біологічна цінність білків визначається їх амінокислотним складом і ступенем засвоєння (ефективністю розщеплення у шлунково-кишковому тракті і рівнем всмоктування амінокислот). В організмі людини із 20 амінокислот, що входять до складу білків, синтезуються 10 (замінні амінокислоти), не синтезуються 8 (незамінні амінокислоти); амінокислоти – гістидин і аргінін – синтезуються, але швидкість їх синтезу недостатня для забезпечення потреб організму, зокрема дітей під час інтенсивного росту (частково замінні). До незамінних амінокислот відносяться лізин, лейцин, ізолейцин, валін, треонін, метіонін, фенілаланін, триптофан. Додаткова потреба в них – від 0,5г (для триптофану) до 2,0г (для лейцину, фенілаланіну). Замінні амінокислоти утворюються із проміжних продуктів вуглеводного обміну. Виключення із дієти навіть однієї з незамінних амінокислот швидко призводить до порушення синтезу білка, негативного азотистого балансу.

Вміст незамінних амінокислот визначає харчову (біологічну) цінність того чи іншого білка. Біологічна цінність білка тим більша, чим ближче його амінокислотний склад до середнього амінокислотного складу білків тіла людини.

До білків з біологічною цінністю, що містять усі незамінні амінокислоти в оптимальних співвідношеннях і легко перетравлюються, відносяться білки курячого яйця, м'яса, риби, молока. Рослинні білки містять недостатню кількість незамінних амінокислот, зокрема лізину, метіоніну, триптофану і тому є менш цінними. Але із неповноцінних білків можна скласти повноцінну суміш, що буде містити збалансований набір незамінних амінокислот, в якій білки будуть доповнювати один одного, і нестача окремих амінокислот компенсуватиметься. Неповноцінні білки, що разом складають повноцінну суміш, повинні надходити в організм одночасно.

Ступінь засвоєння білків їжі залежить від ефективності їх розпаду під впливом ферментів шлунково-кишкового тракту. Ряд білків, наприклад, шерсті, волосся, не гідролізуються ферментами кишечника. Рослинні білки злакових не можуть повністю перетворюватись, оскільки білкова частина зерен захищена оболонкою із целюлози й інших полісахаридів, які не гідролізуються травними ферментами. В цілому, тваринні білки засвоюються краще, ніж рослинні, і тому потрібно споживати щоденно не менше 30% білків тваринного походження.

В організм людини білки надходять з рослинною і тваринною їжею, яка містить неоднаковий вміст білка. Так, в м'ясі білка міститься в середньому 18–22%, в рибі – 17–20%, в молоці – 3–3,5%. Сир містить 20–36% білка, хліб – 7–8%, яйця – 13%, горох, соя, квасоля – 26–36%; овочі, фрукти – 0,5–1,5%. Отже, з рослинних продуктів тільки горох, соя та квасоля займають провідне місце за вмістом білка.

**Травлення білків.** Травлення білків відбувається в шлунку і кишечнику. В шлунку розщепленню білків сприяють два фактори: 1 – протеолітичні ферменти; 2 – кисле середовище.

Основним ферментом шлунка є пепсин, оптимальне значення рН якого знаходиться в межах 1,5–2,5. При зростанні рН дія пепсину слабшає, а при рН 5–6 – він просто не діє. Кисле рН у шлунку створюється завдяки соляній кислоті. Вона утворюється в обкладових (парієтальних) клітинах шлункових залоз і секретується в порожнину шлунка, де її концентрація сягає 0,16М. За рахунок цього шлунковий вміст має значення рН у межах 1,5–2,5. Соляна кислота (HCl) в шлунку стимулює перетворення неактивного пепсиногену в активний пепсин, створює оптимальне рН для його дії, викликає набухання білків. Крім того, вона запобігає розвитку в шлунку мікрофлори, стимулює вироблення секретину та прискорює всмоктування заліза. При гастритах і зменшенні кислотності шлункового соку гнилісні процеси в шлунку можуть бути причиною неприємного запаху з рота у хворих.

Пепсин виділяється головними клітинами залоз шлунка в неактивній формі, у вигляді проферменту (попередника пепсину) – пепсиногену. Останній під впливом соляної кислоти перетворюється в активний протеолітичний фермент – пепсин. Перетворення пепсиногену в пепсин може відбуватися і під впливом самого пепсину, тобто автокаталітично.

За допомогою HCl перетворення здійснюється повільно, тоді як автокаталітичний процес – дуже швидко. Таким чином, соляна кислота ініціює утворення активного пепсину, який швидко за автокаталітичним механізмом спричинює утворення решти пепсину із пепсиногену. Активний пепсин утворюється за рахунок відщеплення від пепсиногену пептидного ланцюга із 42 амінокислотних залишків.

У залишеній частині молекули відбувається конформаційне перетворення і утворюється активна форма пепсину. Пепсин частково всмоктується в кров і через нирки виділяється в сечу (уропепсин), активність його іноді визначається в клініці, особливо в педіатрії, для оцінки секреторної діяльності слизової шлунка. Зменшення секреції шлункових залоз супроводжується зниженням активності уропепсину, і, навпаки, гіперсекреція, зокрема виразкова хвороба шлунка, призводить до підвищення його активності.

Іноді в клініці визначають активність пепсину в шлунковому соці. Це дозволяє відрізнити анацидний стан (відсутність HCl при наявності пепсину) від справжньої ахілії, коли слизова шлунка не виробляє ні соляної кислоти, ні пепсину.

Визначення концентрації соляної кислоти в шлунковому соку також використовується для діагностики деяких захворювань шлунка. Для дослідження секреції соляної кислоти спершу відкачують вміст шлунка за допомогою зонда, після цього підшкірно вводять гістамін, який стимулює секрецію соляної кислоти. Наступні проби шлункового соку, взяті кожні 15 хв з часу введення гістаміну, дають змогу виключити або підтвердити діагноз ахілії чи анацидного гастриту. Висока кислотність буває при виразці шлунка і дванадцятипалої кишки. Низька кислотність характерна для гіпоацидних гастритів.

Повна відсутність кислоти (анацитіас) спостерігається при атрофічних гастритах. За цих умов, як правило, відсутній і пепсин, тобто не утворюється шлунковий сік (ахілія). Через відсутність внутрішнього фактора Кастла, що є необхідним для всмоктування вітаміну В<sub>12</sub>, ахілія нерідко супроводжується анемією.

Різні білки розщеплюються пепсином з неоднаковою швидкістю. Зовсім не перетравлюються пепсином кератин, колаген. Легко розщеплюються м'язові білки (міоген, міозин), а також альбуміни і глобуліни. Пепсин гідролізує пептидні зв'язки, утворені аміногрупами ароматичних амінокислот (фенілаланін, тирозин), а також лейцину і глутамінової кислоти.

Білки їжі в шлунку розщеплюються до поліпептидів і коротких пептидів. У шлунку діють пепсини А, В, С (гастриксин), які утворюються з пепсиногену I та II і проявляють оптимальну активність при різних значеннях рН – від 1,0 до 3,0.

У дітей грудного віку залозами слизової шлунка виробляється фермент хімосин (ренін). Синтезується він у вигляді прохімосину, який при рН 5,0 перетворюється в активну форму. Хімосин перетворює казеїноген молока у нерозчинну кальцієву сіль казеїну за рахунок відщеплення пептиду. Такий комплекс затримується довше у шлунку, що сприяє його розщепленню ферментом; рН-оптимум хімосину лежить в межах 3,5-5,0. Він активується іонами кальцію.

Травні соки кишечника містять протеолітичні ферменти підшлункової залози і власне кишечника. Підшлункова залоза секретує проферменти: трипсиноген, хімотрипсиноген, проеластазу. Сік підшлункової залози – це слабколужна рідина (рН 7,2-7,8) завдяки вмісту гідрокарбонату натрію.

Під впливом ферменту кишечника ентерокинази (ентеропептидази) трипсиноген перетворюється в трипсин за рахунок гідролітичного відщеплення від трипсиногену гексапептиду. Перетворення трипсиногену в трипсин здійснюється автокаталітичним шляхом. Всі інші проферменти переходять в активну форму під впливом трипсину. Трипсин, хімотрипсин і еластаза як ендопептидази походять від одного попередника. Дія трипсину спрямована на пептидні зв'язки, утворені карбоксильними групами лужних амінокислот (аргінін, лізин) та аміногрупами інших амінокислот. Хімотрипсин переважно гідролізує ті пептидні зв'язки, які утворені карбоксильними групами ароматичних амінокислот (тирозин, фенілаланін, триптофан) й аміногрупами інших амінокислот. Інакше, за субстратною специфічністю хімотрипсин подібний до пепсину. Саме тому при ахілії або резекції шлунка білкова їжа буде перетравлюватись до кінця. Фермент

еластаза має ширшу субстратну специфічність, але найкраще гідролізує пептидні зв'язки, що утворені гліцином, серином, аланіном та проліном.

У травленні білків у тонкому кишечнику активна участь належить і екзопептидазам: карбоксипептидазам, що синтезуються в підшлунковій залозі й активуються трипсином. Розрізняють карбоксипептидази А і В, вони відщеплюють від поліпептидів С-кінцеві амінокислоти.

Карбоксипептидаза А (містить іон цинку) відщеплює від поліпептидного ланцюга крайні ароматичні амінокислоти, а карбоксипептидаза В відщеплює лужні амінокислоти (аргінін, лізин).

До амінопептидаз відносяться аланінамінопептидаза і лейцинамінопептидаза, які відщеплюють відповідно з N-кінця аланін чи лейцин. Завершують гідролітичне розщеплення білків до амінокислот дипептидази, які розщеплюють окремі дипептиди. Наприклад, гліцилгліциндипептидаза розщеплює дипептид до 2-х молекул гліцину. Важливо, що основні процеси гідролізу білків (як і вуглеводів та жирів) перебігають на поверхні слизової оболонки кишечника (так зване пристінкове, або мембранне травлення). У мембранному травленні пептидів беруть участь ферменти екзопептидази (карбоксипептидази, амінопептидази) і дипептидази.

Амінокислоти швидко всмоктуються в мікроворсинках тонкого кишечника. Але при наявності фруктози і галактози всмоктування їх сповільнюється. Всмоктування амінокислот – активний процес і вимагає енергії АТФ, за механізмом подібне до всмоктування глюкози і тому залежить від транспорту в клітини натрію.

Всмоктування амінокислот здійснюється за допомогою спеціальних транспортних систем. Транспорт амінокислот, подібно до транспорту моносахаридів, є вторинним активним і для його здійснення необхідний градієнт іонів  $\text{Na}^+$ , що створюється  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азою мембрани епітелію кишечника. Існує декілька переносників для амінокислот: - нейтральні з коротким вуглецевим ланцюгом; - нейтральні з довгим ланцюгом; - основні; - кислі; - пролін.

Амінокислоти кожної групи конкурують між собою за зв'язування з відповідним переносником. Під час транспорту амінокислот через мембрану ентероцитів іон  $\text{Na}^+$  входить разом з амінокислотами всередину клітини. Звідси натрій відкачується за допомогою  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази, а амінокислоти залишаються всередині клітини. Гальмують транспорт амінокислот через мембрани ентероцитів галактоза та фруктоза.

Описана ще одна система транспорту амінокислот через плазматичну мембрану ентероцитів та інших клітин (мозку, нирок) – гамма-глутамільний цикл. У ньому беруть участь шість ферментів, з яких один (гамма-глутамілтрансфераза) знаходиться в мембрані, а інші – в клітині.

Перенесення амінокислоти здійснюється гамма-глутамілтрансферазою. Кофактором цього ферменту є трипептид глутатіон ( $\gamma$ -глутамілцистеїніл-гліцин). Під впливом гамма-глутамілтрансферази відбувається реакція між амінокислотою і глутатіоном. Інші п'ять ферментів циклу забезпечують відщеплення в цитоплазмі клітини амінокислоти від гамма-глутаміну та ресинтез глутатіону.

У кишечнику відбувається всмоктування невеликої кількості дипептидів і негідролізованих білків. Вони всмоктуються шляхом піноцитозу і всередині клітин гідролізуються лізосомальними протеазами. Мізерна кількість білків, що надходить з кишечника в кров, виводиться нирками (пепсин, підшлункова амілаза) або розкладається протеазами крові. Проникність слизової кишечника у новонароджених вища, ніж у дорослих. Це має фізіологічне значення, бо в кров дитини можуть потрапляти антитіла молока. В деяких випадках у новонароджених із кишечника в кров можуть всмоктуватися і нативні білки, що призводить до сенсibiliзації організму і може служити причиною ідіосинкразії до білкової їжі.

Травлення білків регулюється системою гормоноподібних речовин, які виробляються в клітинах травного тракту. Більшість із цих речовин відноситься до пептидів. Тільки гістамін є аміном гістидину. Гормоноіди виділяються під впливом їжі і через кров проявляють свою регуляторну дію. Так, надходження їжі в шлунок стимулює виділення гістаміну і гастрину, які зумовлюють секрецію пепсину і соляної кислоти, необхідних для травлення білків у шлунку. Надходження їжі в дванадцятипалу кишку служить стимулом для виділення ентерогастрину, який гальмує секрецію шлункового соку.

Слизова тонкої кишки у відповідь на надходження сюди їжі відповідає виділенням цілої групи регуляторів (секретин, холецистокінін-панкреозимін, хімодинін, ентерокінін), які проникають у кров і забезпечують швидке виділення травних соків підшлунковою залозою та слизовою кишки. Порушення секреції регуляторів супроводжується змінами процесів травлення їжі.

В основі патології травлення білків знаходяться нестача травних ферментів і відповідних їм коферментів та порушення процесів всмоктування в кишечнику. Нестача соляної кислоти і пепсину в шлунку істотно не відбивається на травленні білків, оскільки в кишечнику є достатньо протеолітичних ферментів, що компенсують її. Однак, дефіцит соляної кислоти призводить до розвитку мікробної флори та гниття у шлунку. При нестачі протеаз підшлункової залози спостерігаються неперетравлення білків, виділення їх з калом та відносне білкове голодування. Неперетравлені білки зазнають змін під дією мікрофлори товстого кишечника – гниття, що супроводжується утворенням отруйних речовин.

Неперетравлені білки та амінокислоти (АК), що не всмокталися, надходять у товстий кишечник, де під впливом ферментів мікрофлори утворюють продукти, не характерні для обміну амінокислот в організмі людини і навіть отруйні. Інтенсивність процесу в нормі невелика, але може значно зростати при порушенні діяльності кишечника. Цей процес називається гниттям білків.

Майже нетоксичними продуктами є аміни, кето- і оксикислоти, спирти. Зокрема, аміни утворюються при декарбоксілюванні ароматичних амінокислот (фенілетиламін із фенілаланіну, тирамін із тирозину, триптамін із триптофану), діамінокислот (кадаверин із лізину, путресцин із орнітину, агматин із аргініну). У слизовій кишечника аміни піддаються окиснювальному дезамінуванню із звільненням аміаку. Кадаверин, путресцин і агматин переважно утворюються при гнитті трупа (трупні отрути). При розпаді сірковмісних амінокислот метіоніну і цистеїну в кишечнику утворюються газу, сірководень ( $H_2S$ ) і метилмеркаптан



( $\text{CH}_3\text{SH}$ ). Ферменти мікроорганізмів каталізують також розпад бокових ланцюгів триптофану і тирозину з утворенням токсичних продуктів – крезолу і фенолу, скатолу й індолу. Неприємний запах вмісту товстої кишки зумовлений частково скатолом та індолом. Невеликі кількості цих речовин всмоктуються у товсту кишку, потрапляють у печінку, де знешкоджуються, перетворюючись у нетоксичні водорозчинні сполуки, які виводяться із сечею. Індол і скатол піддаються у печінці гідроксилюванню і наступній кон'югації з сірчаною чи глюкуроною кислотами. Фенол і крезол відразу знешкоджуються в реакції кон'югації. Донором залишку сірчаної кислоти служить 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфат (ФАФС), а донором глюкуронової кислоти – уридиндифосфоглюкуронова кислота (УДФГК). Ферменти глюкуронілтрансферази і сульфотрансферази каталізують перенесення залишків глюкуронової та сірчаної кислоти на індоксил, скатоксил, фенол, крезол.

Утворені парні сполуки (ефіросірчані кислоти та глюкуроніди) виводяться із сечею. Калієва сіль індоксилсірчаної кислоти має назву індикан, рівень останнього в сечі розглядається як показник інтенсивності процесів гниття в кишечнику і швидкості реакцій знешкодження у печінці. В нормальній сечі індикан міститься у незначній кількості, що не виявляється звичайними якісними реакціями. Індиканурія спостерігається при інтенсивному гнитті білкових речовин у кишечнику (коліт, закрепи, непрохідність кишечника, рак, абсцес, перитоніт).

Із фенілаланіну в товстій кишці в невеликій кількості утворюється бензойна кислота. У печінці при взаємодії бензойної кислоти з гліцином утворюється гіпурова кислота, яка виводиться з сечею. Для оцінки знешкоджувальної функції печінки застосовують пробу на синтез гіпурової кислоти (пробу Квіка). Суть проби полягає в пероральному прийомі бензоату натрію і визначенні в сечі кількості гіпурової кислоти. При перенхіматозних ураженнях печінки синтез гіпурової кислоти знижений. Та обставина, що гіпурова кислота може синтезуватись із бензойної, утвореної в товстій кишці під дією ферментів мікроорганізмів, робить пробу Квіка у діагностичному плані недостатньо надійною і рідко використовується.

**Регуляція обміну білків.** Центр регуляції обміну білків, як і ліпідного та вуглеводного обміну, розміщений у гіпоталамусі. По суті, це єдиний центр, що регулює обмін усіх трьох речовин. Зруйнування вентроприсередньої ділянки гіпоталамуса у щурів спричинює зростання виділення азоту з сечею і зменшення вмісту білка у тканинах тіла тварин, хоча маса їхнього тіла при цьому істотно збільшується. Електричне подразнення цієї ділянки мозку, навпаки, збільшує інтенсивність синтезу білка.

На білковий обмін значний вплив мають гуморальні чинники. Гормон щитоподібної залози тироксин посилює білковий обмін. При гіперфункції щитоподібної залози відбувається інтенсивний розпад білків і організм виснажується; навпаки, гіпофункція залози спричинює накопичення білків у підшкірній клітковині та слизовий набряк –

розвивається хвороба Базедова. Глюкокортикоїди (гідрокортисон) також стимулюють розпад білків, зокрема гамма-глобулінів. З цієї причини гідрокортисон застосовують для пригнічення деяких імунних реакцій. Соматотропін аденогіпофіза, навпаки, стимулює синтез білків – відбувається ріст організму. Надходження у кров зазначених гормонів перебуває під контролем гіпоталамуса, який впливає на щитоподібну залозу та кору надниркових залоз відповідно тиротропіном і кортикотропіном.

## ВОДНО-СОЛЬОВИЙ ОБМІН

Під поняттям водно-сольового обміну, розуміють обмін неорганічних солей і води, а саме: їх вміст в організмі, роль, надходження і виведення з організму, регуляцію. Ці речовини не є носіями енергії для організму і, отже, в енергетичному обміні участі не беруть. Проте їх роль у життєвих процесах дуже важлива.

Вода і солі надходять в організм із їжею і напоями. Незважаючи на значні щоденні коливання надходження, в нормі об'єм рідини і концентрація електролітів ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) утримуються у сталих межах. Підтримка водно-сольового гомеостазу залежить від рівноваги між надходженням і виділенням. У звичайних умовах здорова доросла людина втрачає за добу близько 1,5 л води із сечею, 100–200 мл – із фекаліями, 250–500 мл – через легені, 300–500 мл – з потом. Виведення перевищує надходження на величину ендogenous утворення води (0,3–0,4 л). Із звичайним раціоном потрапляє 100–200 ммоль натрію і хлориду, 80–120 ммоль калію і стільки ж виділяється, головним чином, із сечею (табл. 21).

**Обмін води.** Вода – найпоширеніша сполука в живих організмах. Вона становить близько 75% біомаси Землі. В організмі людини вміст води залежить від віку. Так, у чотиримісячних ембріонів міститься 94% води, у новонароджених – 70–75%, у дорослої людини – близько 65%, а у старечому віці її вміст знижується до 45%. У різних органах і тканинах дорослої людини вміст води нерівномірний і становить 70–85%. Винятком є кісткова і жирова тканини, які містять менше 30% води, та біологічні рідини (плазма крові, лімфа, ліквор, травні соки, сеча, слюзи тощо) – більше 90%. Отже, вода є основним середовищем для перебігу життєво важливих фізико-хімічних і біохімічних процесів.

Важливі й різноманітні функції води в живих організмах зумовлені дипольною природою молекул води. У рідкому стані вода складається із скупчень

(кластерів) молекул, зв'язаних одна з одною водневими зв'язками. Поодинокий водневий зв'язок – це досить слабкий зв'язок, але завдяки своїй численності вони визначають унікальні фізичні й хімічні властивості води, які, у свою чергу, використані живими організмами для реалізації деяких процесів життєдіяльності. Так, висока теплота випаровування води (0,54 ккал/г) забезпечує один із

Таблиця 21

**Добовий кругообіг води і електролітів у тілі людини**

Джерела води	Вода, мл/добу	Na <sup>+</sup> , мекм/добу	K <sup>+</sup> , мекм/добу
Надходження			
Питво	1300	–	–
Їжа	850	150	100
Метаболічна вода	350	–	–
Всього:	2500	–	–
Виділення			
Сеча	1500	130-260	30-100
Видихування повітря	250-500	–	–
Піт	300-500	4	5
Фекалії	100-200	1,5	4
Всього	2500	–	–
Кругообіг у харчотравній системі			
Слина	500-1500	600	60
Шлунковий сік	1500-3000	–	–
Панкреатичний сік	300-1500	–	–
Жовч	250-1100	–	–
Кишковий сік	250-3000	–	–

механізмів терморегуляції – тепловіддачу шляхом випаровування поту. А висока теплоємність води дозволяє організму підтримувати відносно постійну температуру тіла при значних коливаннях температури повітря. Вода як розчинник забезпечує транспорт речовин в організмі, дисоціацію та активацію ряду біомолекул, є середовищем для перебігу більшості ферментативних реакцій. Вода безпосередньо служить субстратом в реакціях гідролізу і гідратації, утворюється в процесі тканинного дихання при окисненні вуглеводів, жирів чи амінокислот – це так званна *ендогенна або метаболічна вода*. При повному окисненні до кінцевих продуктів 100г вуглеводів вивільняється 55,6 мл води, 100г білків – 41,3 мл, а 100г жирів – 107,1 мл. За добу в організмі людини утворюється 300-400 мл ендогенної води.

Вода, що надходить в організм з продуктами харчування (з першими і другими стравами, напоями), складає *екзогенну воду*. Потреба в екзогенній воді для дорослої людини становить в середньому 40 г/кг маси тіла, у дитячому віці її потрібно втричі більше. Всмоктування екзогенної води відбувається в тонкому кишечнику.

Звідси вона потрапляє через ворітну вену в печінку, де частина її затримується, а решта кров'ю розноситься до різних органів і тканин. Частина води надходить у кишечник із травними соками, значна кількість її зворотно абсорбується в товстих кишках. Між кров'ю, органами і тканинами існує постійний динамічний обмін водою. Вміст води в тканинах знаходиться у прямій залежності від рівня інтенсивності обміну речовин. Залежно від різниці між кількістю води, що надходить, і кількістю виділеної води, розрізняють позитивний, негативний і нульовий баланс води.

Близько 2/3 води в організмі людини знаходиться всередині клітин, а 1/3 – позаклітинна вода, яка, в свою чергу, поділяється на міжклітинну (інтерстиціальну) рідину (25 % всієї воду) та води плазми крові і спеціалізованих позаклітинних рідин (рис. 63).

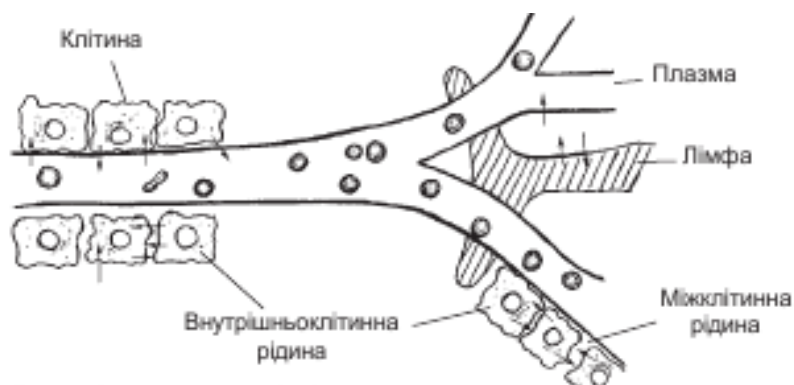


Рис. 63. Розподіл води в організмі.

В організмі вода перебуває в трьох станах: 1) *вільна вода* – з розчиненими в ній солями; 2) *зв'язана вода* – з білками утворює колоїди; 3) *внутрішньомолекулярна (ендогенна) вода* – у складі молекул білків, ліпідів та вуглеводів. Більша частина води (70% об'єму) перебуває у клітинах тіла – *внутрішньоклітинна вода*. *Позаклітинна вода* (30% об'єму) циркулює в кровоносних і лімфатичних судинах та міжклітинних проміжках у вигляді крові, лімфи і тканинної рідини.

Вода вільно проходить через клітинні мембрани і розподіл її між клітинами та міжклітинним простором визначається осмотичними та гідростатичними силами.

За електролітним складом, внутрішньо- і позаклітинні рідини організму значно відрізняються (табл. 22). Головним катіоном плазми крові і міжклітинної рідини є  $\text{Na}^+$ , а внутрішньоклітинна концентрація його приблизно у 15 раз менша. Концентрація  $\text{K}^+$  всередині клітини в

30–40 разів більша, ніж у позаклітинній рідині. Рівень  $Mg^{2+}$  приблизно у 15 раз вищий у внутрішньоклітинній рідині. Концентрація іонів  $Ca^{2+}$  в цитоплазмі клітин у стані спокою дорівнює тільки 10-7моль/л, тобто на декілька порядків менша, ніж у позаклітинній рідині. Для того, щоб підтримувати ці градієнти концентрації іонів, затрачається велика кількість енергії.

Таблиця 22

**Електролітний склад рідин організму людини**

Електроліти	Плазма крові, ммоль/л	Міжклітинна рідина, ммоль/л	Внутрішньоклітинна рідина, ммоль/л
Натрій	130-150	144	10
Калій	4-5	4	160
Кальцій	2,2-2,7	1,3	$\leq 10^{-4}$
Магній	0,7-1,5	0,8	13
Хлорид	95-105	110	3
Гідрокарбонати	24-30	25-30	11
Фосфати	1,2-2,2	1	50
Сульфати	0,5	0,5	10
Органічні аніони	5	5	
Білок, г/л	60-85	5	200

Примітка: 1 – подано середні значення; 2 - для внутрішньоклітинної рідини взяті величини, характерні для скелетних м'язів.

Електролітний (іонний) склад, рН і осмотичний тиск є основними параметрами рідин організму, які підтримуються постійними за допомогою регуляторних механізмів, а при їх відхиленні за межі фізіологічної норми розвиваються патологічні зміни в організмі.

Осмотичний тиск залежить від загального числа частинок (іонів і молекул) в розчині і не залежить від їх розміру, молекулярної маси й заряду. Виражають осмотичний тиск як осмолярність (число ммоль на 1л розчину) або як осмоляльність (число ммоль на 1кг розчинника).

Осмотичний тиск плазми крові зумовлюється, головним чином, концентрацією іонів  $Na^+$  і  $Cl^-$ , вклад яких у загальну величину становить близько 92 %. Вклад білків плазми у створення осмотичного тиску зовсім незначний (близько 30мм рт. ст., тобто 0,5%), його визначають як онкотичний тиск. Ефективний осмотичний тиск білків плазми протидіє капілярному гідростатичному тиску, сприяючи утриманню води в судинному руслі. 75-80% онкотичного тиску білків плазми припадає на альбуміни, а глобуліни через більшу молекулярну масу мають значно менше значення. Зменшення вмісту альбуміну у плазмі внаслідок зниженого синтезу чи виведення із сечею викликає

вихід рідин із судин в міжклітинний простір, зменшення об'єму плазми і розвиток набряку.

Розподіл води між клітинами і позаклітинним простором залежить від різниці осмотичного тиску внутрішньо- і позаклітинної рідини.

**Порушення обміну води і натрію.** Порушення водного обміну викликають зміни якісного і кількісного співвідношення внутрішньоклітинного і позаклітинного водного середовища організму. Зміни обміну води тісно пов'язані з порушеннями електrolітного обміну, зокрема натрію і хлору. У випадку затримки води в організмі або переважання надходження її над виведенням має місце позитивний водний баланс, що супроводжується гідратацією тканин. Підвищення виділення води з організму (негативний водний баланс) викликає дегідrataцію тканин, зневоднення організму. Як гіпергідратація, так і дегідrataція можуть бути позаклітинні, внутрішньоклітинні й змішані.

*Дегідrataція* розвивається за умов недостатнього надходження в організм або значної втрати організмом рідини. Дегідrataція може бути *гіпоосмолярною*, *гіперосмолярною* та *ізоосмолярною*.

*Гіпоосмолярна дегідrataція* розвивається внаслідок втрати організмом рідини з високим вмістом солей; її можна спостерігати у хворих з тривалими лихоманками, в робітників, які працюють у гарячих цехах, у солдатів на маршах при високій температурі навколишнього середовища (саме з цієї причини в Стародавньому Римі легіонерам у час військових дій давали сіль з водою, звідси походить назва солдат від латинських слів *sol date* – сіль дати). При гіпоосмолярній дегідrataції з потом втрачається здебільшого хлорид натрію. Виникає позаклітинна дегідrataція, що призводить до переміщення частини рідини в клітини за осмотичним градієнтом розвитку внутрішньоклітинного набряку та порушення їх функцій. У хворих з'являються сухість шкіри і слизових, м'язова гіпотонія, головний біль, згущення крові (підвищення гематокриту, кількості клітин, гемоглобіну).

*Гіперосмолярна дегідrataція* розвивається у випадках переважання втрати організмом води над втратою солей. Внаслідок цього осмотичний тиск в позаклітинному просторі підвищується, рідина переміщується з клітин у міжклітинний простір, що супроводжується дегідrataцією клітин. Разом із водою із клітин виходять іони  $K^+$  та кислі продукти. В результаті цього виникають позаклітинний ацидоз та гіперкаліємія. Причиною гіперосмолярної (клітинної) дегідrataції можуть бути недостатнє виведення іонів  $Na^+$  нирками при гіперальдостеронізмі, серцевій недостатності, цукровому і нецукровому діабеті, нефриті.

Основними ознаками клітинної дегідrataції є спрага, втрата води – сухість слизових, язика, шкіри, олігурія. У тяжких випадках дегідrataції (людина втрачає від 7 до 14 % води) спостерігаються розлади дихання, утруднення ковтання, галюцинації. Зміни з боку крові – як і при гіпоосмолярній дегідrataції, але менше виражені.

*Ізоосмолярна дегідrataція* розвивається при кровотечах, опіках, перитонітах, вона супроводжується пропорційною втратою води, солей і білків.

Клінічні прояви подібні до гіперосмолярної дегідратації. В результаті підвищення проникності стінки судин вода переміщується із судинного русла в міжклітинний простір (що має місце під час шоку), внаслідок чого виникає згущення крові.

*Гіпергідратація* розвивається при надмірному надходженні рідини в організм або недостатньому її виведенні з організму. *Гіпергідратація* буває *позаклітинною* (гіпергідрія) і *клітинною*. *Позаклітинна гідратація*, або набряковий синдром, характеризується підвищенням кількості рідини в міжклітинному просторі; причинами її прояву є: зниження онкотичного тиску крові через гіпопротеїнемію (що спостерігається при втраті білків через нирки); гіпонатріємія (колоїдо-осмотичний набряк); підвищення гідростатичного тиску крові; порушення серцевої діяльності (гіподинамічні набряки). Гіповолемія, що супроводжує ці набряки, викликає секрецію реніну, який зумовлює секрецію альдостерону, наслідком чого є затримка іонів натрію, підвищення осмолярності, збільшення викиду антидіуретичного гормону, затримка води і збільшення набряків. *Клітинна* гіпергідратація розвивається в результаті надмірного пиття, введення гіпотонічних розчинів, недостатнього виведення з організму рідини, недостатності надниркових залоз. Клітинна гіпергідратація супроводжується симптомами водної інтоксикації: головний біль, психічні розлади, мимовільні м'язові скорочення, судоми, набряк головного мозку і коматозний стан; у плазмі крові – гіпоосмія, гіпонатріємія, гіперкаліємія.

**Обмін мінеральних речовин.** Крім органічних речовин (білки, вуглеводи, нуклеїнові кислоти тощо), до складу тіла тварин і людини входять і неорганічні речовини. З усіх неорганічних речовин в організмі людини найбільше знаходиться води (65%). Усі решта мінеральні речовини складають 5-6 % маси тіла. Частина мінеральних речовин знаходиться в розчинному стані у біологічних рідинах (електроліти) та контролює гомеостаз внутрішнього середовища. Інші – утворюють сполуки з біомакромолекулярними та низькомолекулярними речовинами і в їх складі беруть участь у здійсненні різноманітних функцій клітин і тканин.

В організмі людини і тварин відкрито понад 75 хімічних елементів, шість з яких органогенні – вуглець, водень, азот, кисень, фосфор і сірка – входять до складу вуглеводів, ліпідів, білків, нуклеїнових кислот.

Серед неорганічних елементів близько 20-ти є життєво необхідними (есенціальними) для людини, оскільки при їх дефіциті внаслідок неадекватності харчування чи надмірних втрат розвиваються захворювання.

Неорганічні елементи поділяють на 2 групи: *макроелементи* і *мікроелементи*. Щоденна потреба в макроелементах перевищує 100 мг/добу, а для мікроелементів становить від кількох мікрограмів до декількох міліграмів.

До макроелементів належать: натрій, калій, кальцій, магній, хлор, фосфор і сульфур (сірка). Вони досить нерівномірно розподілені між внутрішньо та позаклітинним середовищем. Основна маса їх в організмі знаходиться в тканинах у формі іонів та мінеральних солей. Так, калій, магній і фосфор містяться переважно в клітинах організму, а натрій і хлор – у позаклітинних рідинах, де відіграють виключну роль у підтриманні осмотичного тиску крові та інших позаклітинних рідин. Натрій також приймає участь у генерації потенціалу дії, а хлор – в утворенні хлоридної (соляної) кислоти шлункового соку. Частина фосфору також знаходиться у вигляді мінеральних солей. Загалом, вміст макроелементів в організмі вищий ніж 0,01% від маси тіла.

Біологічні функції натрію і калію тісно взаємопов'язані. Наявність градієнтів концентрації їх між клітиною і міжклітинним простором зумовлює поляризацію мембран клітин (мембранний потенціал спокою) і виникнення під час збудження потенціалу дії. Таким чином, іони  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  відповідають за проведення нервових імпульсів, скорочення м'язів. У тканинах, які не здатні збуджуватись та проводити імпульси, електрохімічні градієнти  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  використовуються для регуляції об'єму клітин, для вторинного активного транспорту інших іонів, глюкози, амінокислот.

Обидва катіони відіграють важливу роль в осморегуляції, розподілі води в організмі, у складі буферних систем беруть участь в регуляції кислотно-лужної рівноваги.

Вміст калію в позаклітинних рідинах становить 2–2,5г, але основна його маса (понад 90%) перебуває в клітинах, де він бере участь у створенні мембранного потенціалу, підтримує збудливість нервових і м'язових клітин. Іони  $\text{K}^+$  активують всередині клітин значну кількість ферментів, які каталізують реакції переносу фосфорних груп (кінази), реакції гідролізу (фосфатази) тощо. Показано, що іон  $\text{K}^+$ , приєднуючись до алостеричного центру ферментів, стабілізує їх активну конформацію. У деяких випадках іон  $\text{K}^+$  зв'язується з активним центром ферментів і сприяє утворенню каталітично активної форми фермент-субстратного комплексу.

У процесі життєдіяльності клітин, при переході із стану спокою до поділу і під час клітинного циклу спостерігаються істотні зміни внутрішньоклітинного вмісту іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ . Імовірно, що зміна співвідношень  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  відіграє важливу роль у регуляції процесів синтезу ДНК, РНК і білків на певних стадіях клітинного циклу.



Вміст натрію і калію в організмі дорослої людини становить 3000–4000 ммоль. Щоденно в організм надходить із їжею 2–4 г калію і до 5 г натрію. Цієї кількості достатньо для покриття потреби у даних елементах. Багато людей споживає значно більше натрію в складі кухонної солі, що сприяє розвитку гіпертонії.

Вміст кальцію в організмі дорослої людини складає близько 1,4% маси тіла. 98–99% усього кальцію міститься у скелеті і тільки 1–2% – в інших органах і тканинах, частково в іонізованому стані, а частково – у зв'язаному з білками та іншими біомолекулами. Вміст кальцію в більшості органів і тканин, за винятком кісток, становить 1–3,5 ммоль/кг. Але розподіл його між внутрішньоклітинним і позаклітинним простором характеризується надзвичайною асиметрією, значно вираженішою, ніж для катіонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ . Так, концентрація кальцію у міжклітинній рідині складає близько  $1,3 \times 10^{-3}$  моль/л, а в цитоплазмі клітин –  $10^{-7}$  моль/л і менше. Таким чином, градієнт концентрації кальцію з обох боків мембрани дорівнює  $10^3$ – $10^5$ . Всередині клітини кальцій також розміщений нерівномірно – більше в мітохондріях і ендоплазматичному ретикулумі та дуже мало – у цитоплазмі ( $10^{-8}$ – $5 \times 10^{-7}$  моль/л).

Функції кальцію в організмі різноманітні і забезпечуються особливостями його розподілу та хімічними властивостями іонів, зокрема здатністю специфічно і міцно зв'язуватись з білками:

1. Солі кальцію забезпечують жорстку структуру кісток і зубів. Мінеральну частину кістки складає гідроксіапатит. Органічною основою кістки, на яку відкладаються солі кальцію, є колаген. Кристали гідроксіапатиту в кістці зв'язані з поверхнею колагенових ниток. Іони мінерального компонента кісток постійно обмінюються шляхом дифузії з іонами міжклітинної рідини і плазми крові, завдяки чому кісткова тканина служить депо мінеральних солей організму і особливо кальцію.

2. Іони  $\text{Ca}^{2+}$  відіграють роль внутрішньоклітинного (вторинного) посередника в реалізації відповіді клітин на зовнішні сигнали (нервові, гормональні тощо). Під час сигналів відкриваються кальцієві канали і рівень іонів  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазмі швидко зростає (з  $10^{-8}$ – $10^{-7}$  до  $10^{-6}$ – $10^{-5}$  моль/л, тобто у сотні і тисячі разів). Іони зв'язуються зі специфічними внутрішньоклітинними білками, що запускає ланцюг реакцій і призводить до фізіологічної відповіді клітин. Такими  $\text{Ca}^{2+}$ -зв'язувальними білками є тропонін С (регулює скорочення скелетних м'язів і міокарда), легкий ланцюг міозину (регулює скорочення

гладеньких м'язів), вітамін D-залежний білок (регулює всмоктування іонів  $\text{Ca}^{2+}$  в кишечнику) та інші.

3. Участь іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у процесі згортання крові, які забезпечують з'єднання між собою білків і фосфоліпідів. Оптимальна концентрація  $\text{Ca}^{2+}$  для процесу згортання крові складає 2,5 ммоль/л.

4. Іони  $\text{Ca}^{2+}$  впливають на поріг збудження нервових клітин. При підвищенні концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  для генерації потенціалу дії необхідний більший рівень деполяризації клітинної мембрани: тому при гіперкальціємії нервово-м'язова збудливість пригнічується, а при гіпокальціємії підвищується, що призводить до тетанії.

Добова потреба кальцію для дітей і дорослих становить 0,8–1,2г, при чому верхній рівень (1,2 г) рекомендують для підлітків, вагітних жінок та при лактації. Від 25 до 50% цієї кількості всмоктується у тонкій кишці, решта виділяється з калом. Під час росту організму ефективність засвоєння вища. Для всмоктування кальцію необхідний вітамін D в активній формі – 1,25-діоксихолекальциферол, який стимулює утворення в клітинах слизової кишечника  $\text{Ca}^{2+}$ -зв'язувального білка. Перешкоджає всмоктуванню кальцію надлишок жирних кислот при стеатореї, наявність у їжі великої кількості фітинової кислоти (із оболонки зернових), оскільки утворюються нерозчинні кальцієві солі.

Концентрація кальцію у плазмі крові, в середньому, становить 2,5 ммоль/л, на яку у 50% припадає іонний кальцій, тобто фізіологічна активна форма елемента. Понад 40% кальцію зв'язано з білками, головним чином з альбуміном, а до 10% – з цитратом та фосфатами. Зв'язаний кальцій не проявляє фізіологічної активності і є транспортною формою, його кількість залежить від концентрації білка у плазмі крові, тому при оцінці вмісту кальцію необхідно враховувати вміст білка (альбуміну).

Концентрацію вільного іонізованого кальцію в плазмі крові регулюють паратгормон і кальцитонін, а також вітамін D. Потужним резервуаром кальцію служить скелет, із якого щоденно виходить і знову надходить приблизно 700–800г кальцію. Паратгормон стимулює процес кісткової резорбції і виходу кальцію та фосфатів у кров, а кальцитонін гальмує цей процес. Синергістом паратгормону в дії на кісткову тканину служить 1,25-діоксихолекальциферол, при відсутності якого дія паратгормону порушується. У нирках паратгормон стимулює реабсорбцію  $\text{Ca}^{2+}$  дистальними каналцями і знижує реабсорбцію фосфатів. Швидкість секреції паратгормону і кальцитоніну змінюється

пропорційно концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у плазмі (механізм зворотного зв'язку). Таким чином, ефективність регуляції гомеостазу кальцію залежить від адекватності функції паращитоподібних і щитоподібної залоз, нирок, кишечника та надходження в організм кальцію і вітаміну D.

Причинами гіперкальціємії є підвищена секреція паратгормону паращитоподібними залозами чи злюкаєсними пухлинами і рідше – надлишкове надходження вітаміну D, гіпертиреоз. Гіперкальціємія зумовлює утворення каменів у нирках, розвиток нефрокальцинозу, пригнічує ЦНС (депресивний стан) і нейром'язову збудливість. Гіпокальціємія розвивається при гіпопаратиреозі, недостатньому надходженні в організм вітаміну D чи кальцію (аліментарний дефіцит або порушення всмоктування), нирковій недостатності. У пацієнтів спостерігаються ознаки тетанії, психози, катаракта. Глюкокортикоїди гальмують біосинтез білків у кістковій тканині, викликають розсмоктування її окремих ділянок з виходом кальцію і неорганічних фосфатів у кров. Останні при цьому втрачаються із сечею.

Вміст *магнію* в організмі дорослої людини становить 20–25 г магнію, із них половина знаходиться в кістках і третина – у м'язах. Концентрація елемента у клітинах значно вища, ніж у міжклітинній рідині і плазмі крові. Більша частина магнію в клітинах зв'язана з білками і такими низькомолекулярними сполуками, як нуклеотидфосфати (АМФ, АДФ, АТФ тощо), фосфорнокислі ефіри моносахаридів. У ферментативних реакціях за участю АТФ і АДФ справжніми субстратами є комплекси  $\text{MgATP}$  чи  $\text{MgADP}$ , а іони  $\text{Mg}^{2+}$  активують такі ферменти: фосфотрансферази, нуклеотидилтрансферази, фосфатази тощо. Іони  $\text{Mg}^{2+}$  також беруть участь у стабілізації структури нуклеїнових кислот, рибосом, хроматину. Позаклітинна фракція магнію, як і кальцію, має важливе значення для підтримки нормальної нервово-м'язової збудливості.

Рекомендується щоденне надходження 300–350 мг магнію. Зменшена кількість надходить при зниженні вмісту білка і калорійності дієти.

До дефіциту магнію в організмі призводить також втрата його з травного тракту та сечею. Клінічні ознаки гіпомагніємії такі ж, як і при гіпокальціємії – підвищена нервово-м'язова збудливість, розлади психіки. Лікують шляхом вливання розчину хлориду магнію.

*Фосфати.* В організмі дорослої людини міститься близько 1 кг фосфору у вигляді неорганічних і органічних фосфатів, 85 % входить

до складу кісток. Фосфатні групи є у фосфопротеїнах, нуклеїнових кислотах, фосфоліпідах, нуклеотидних коферментах. Важливе біологічне значення мають клітинні макроергічні фосфати – система АТФ-АДФ, креатинфосфат. Моно- і дигідрофосфати калію чи натрію утворюють фосфатну буферну систему.

Концентрація фосфатів у плазмі крові – 0,8–1,4 ммоль/л. При зменшенні концентрації фосфату у плазмі він надходить із кісток і навпаки, відкладається в кістках, якщо вміст у крові зростає. Виводиться неорганічний фосфат головним чином нирками. Регуляція обміну фосфатів здійснюється спільно з кальцієм.

У зв'язку зі значним поширенням фосфатів у харчових продуктах дефіцит фосфору зустрічається рідко (при гіперпаратиреозі, у хворих із порушенням реабсорбції фосфатів нирковими каналцями, при тривалому парентеральному харчуванні без відповідних добавок фосфатів).

Ознаками дефіциту є гіпофосфатемія (знижений вміст неорганічного фосфату в плазмі), м'язова слабкість. Гіперфосфатемія трапляється при пошкодженні ниркових клубочків, гіпопаратиреозі.

*Сульфур (сірка)* є переважно внутрішньоклітинним елементом, входить до складу деяких амінокислот, білків. У позаклітинних рідинах з'являється в складі гормонів (інсулін), вітамінів, а також у вигляді неорганічних сульфатів. Останніх у плазмі крові міститься 0,02–0,05г, добова потреба – до 1г.

*Мікроелементи.* Хімічні елементи, вміст яких в організмі рівний або менший 0,01 % від маси тіла, названі мікроелементами. Щоденна потреба в мікроелементах складає декілька міліграм, проте і в таких мізерних кількостях вони відіграють важливу роль.

До життєвонеобхідних для організму людини мікроелементів відносяться *залізо, цинк, мідь, марганець, молібден, йод, фтор, селен, кобальт, хром.* Для деяких видів тварин необхідні також *нікель, олово, кремній, ванадій, арсен,* але для людини хвороби дефіциту їх невідомі. У тканинах організму мікроелементи знаходяться здебільшого не у формі вільних іонів, а в складі комплексних сполук з білками чи іншими органічними молекулами. Біохімічні призначення більшості мікроелементів зумовлюються їх функціонуванням як простетичної групи або кофактора ферментів. Такі ферменти, для активності яких необхідні іони металів, називаються *металоферментами.* *Йод* є необхідним компонентом гормонів щитоподібної залози, *фтор* входить до складу зубної емалі та деяких ферментів. Обидва елементи є

потужними інгібіторами ферментів гліколізу. Кобальт активний лише у складі вітаміну В<sub>12</sub>. *Ферум (залізо)*, обов'язковий компонент гемоглобіну та міоглобіну скелетних м'язів і печінки, бере безпосередню участь у транспорті кисню, входить до складу ферментів дихального циклу (цитохромів) та інших. *Купрум (мідь)* також відіграє роль кофактора цитохромоксидази, крім того, бере участь у синтезі гемоглобіну. Кофактором низки ферментів, зокрема карбоангідази, є *цинк*, який також є одним із чинників росту. До мікроелементів належать також галогени: іод (йод), флуор (фтор), бром. *Бром* міститься в гіпофізі, надниркових, щитоподібній залозах, поглиблює гальмівні процеси у центральній нервовій системі.

Хвороби, викликані недостатністю мікроелементів, трапляються рідко. Зокрема, недостатність спостерігається: 1) у людей, що проживають у певних біогеохімічних провінціях (наприклад, з низьким вмістом йоду, фтору, цинку, селену тощо); 2) у хворих, які тривалий час отримують парентеральне харчування без достатньої кількості певного елемента; 3) у дітей при голодуванні внаслідок недостатнього надходження їжі чи порушення засвоєння. Мікроелементи при надлишковому надходженні в організм проявляють токсичну дію. Тривала робота з їх сполуками в промисловості може спричинити хронічне отруєння. Частіше промислові отруєння зумовлюють такі елементи, як свинець, ртуть, кадмій, берилій, арсен, талій. Біохімічні механізми їх токсичності зумовлені впливом на активність певних ферментних систем, інших біомолекул, а також на мембранні структури.

*Біологічна роль і обмін заліза.* Численні залізовмісні білки виконують різноманітні функції: транспорт і депонування кисню (гемоглобін і міоглобін), процеси перенесення електронів (цитохроми і залізосірчані білки), ферментативне окиснення органічних сполук (оксидази і пероксидази), розклад пероксиду водню (каталаза). Одні залізовмісні білки виконують біохімічні функції без зміни валентності заліза, а в інших має місце окисно-відновний перехід  $Fe^{2+} - Fe^{3+}$ .

Вміст заліза в організмі людини складає близько 3–4 г (50–70 ммоль). 70–75% загальної кількості заліза знаходиться в складі гемоглобіну еритроцитів, 20–25% – у феритині і гемосидерині, 3 % – в міоглобіні м'язів. Залізо цитохромів і залізо-сірчаних білків мітохондрій і мікросом становить тільки тисячні частки загальної кількості його в організмі.

У плазмі крові концентрація заліза дорівнює близько 18 мкмоль/л (1 мг/л). Все залізо плазми знаходиться в складі білка трансферину, концентрація якого – близько 0,4 г/л. При нормальному рівні заліза в плазмі насиченість ним трансферину складає лише близько 33 %. Дефіцит заліза в організмі, зниження концентрації його в плазмі крові супроводжуються підвищенням вмісту

трансферину і загального резерву зв'язування заліза. Трансферин переносить залізо до кісткового мозку та інших тканин для використання чи депонування. На мембранах клітин є специфічні рецептори для трансферину.

Накопичується залізо головним чином у печінці, селезінці і кістковому мозку у складі білків феритину і гемосидерину.

Потреба організму в залізі залежить від віку, статі, професії. В середньому доросла людина щоденно повинна споживати з продуктами харчування 10-15 мг заліза.

Засвоєння залежить від хімічної форми поглинутого заліза і метаболізму його в слизовій кишечника. Більша частина заліза харчових продуктів входить в склад органічних комплексів у вигляді нерозчинних солей, які погано всмоктуються. Погіршують всмоктування заліза неорганічні фосфати, що призводить до анемії. Краще засвоюється залізо м'яса, хоча там воно є в складі гему.

Всмоктування заліза – це активний процес, що відбувається в проксимальних відділах тонкого кишечника. Залізо може проникати через клітинні мембрани тільки у двовалентному стані (відновлена форма).

Аскорбінова кислота як відновний чинник покращує всмоктування і засвоєння заліза. В нормі 1 мг заліза всмоктується за добу, що поповнює втрати його організмом. Зазвичай всмоктується  $\approx 10\%$  заліза їжі, але це залежить від виду дієти. Вірогідно, на процес всмоктування впливають тканинні резерви заліза, парціальний тиск  $O_2$  та еритропоетична активність кісткового мозку. Всмоктування заліза підвищене при багатьох анеміях, незалежно від їх походження. В жінок всмоктується більше заліза, ніж у чоловіків, що зв'язано з необхідністю покриття втрат його при менструаціях. В нормі втрати заліза організмом дуже незначні і не відбиваються на стані організму, що зв'язано з великими тканинними запасами.

В плазмі крові залізо перебуває в окисненій формі ( $Fe^{3+}$ ) і зв'язане з трансферином. Вільне залізо токсичне і, мабуть, відсутнє у здорової людини. На вміст заліза в плазмі крові впливають циркадні ритми: в ранішні години вміст заліза більший, ніж у вечірні. В час менструацій вміст заліза в крові жінок може бути значно понижений (втрата крові), а в перші тижні вагітності, навпаки, спостерігається підвищення в крові його рівня.

У чоловіків концентрація заліза в крові, а також гемоглобіну і еритроцитів вищі, ніж у жінок.

*Порушення обміну заліза.* Зміна концентрації заліза в плазмі найчастіше обумовлена недостатністю або перевантаженням залізом. Недостатність заліза супроводжується анемією. Перевантаження залізом проявляється збільшенням кількості забарвленого заліза в тканині печінки, одержаної при біопсії. Більшість хронічних захворювань супроводжуються гіпоферемією та анемією, але патологічні стани, які перебігають з порушенням утилізації заліза кістковим мозком або при відсутності вітамінів  $B_{10}$  чи  $B_{12}$ , проявляються часто підвищеним вмістом заліза.

Парентеральне лікування препаратами заліза, в тому числі і повторні переливання крові, можуть викликати перевантаження організму залізом,

оскільки екскреція заліза не піддається активній регуляції. Нездатність нирок виділяти залізо плазми крові зв'язана з трансферином, який не потрапляє у фільтрат ниркових клубочків і не фільтрується.

Втрата заліза організмом, ймовірно, залежить від вмісту його в клітинах, які злущуються (клітини слизової шлунково-кишкового тракту і шкіри). Таким шляхом організм втрачає близько 1 мг заліза за добу. В сечі виявляють дуже малу кількість заліза.

**Гормональна регуляція осмотичного тиску і концентрації іонів  $K^+$  та  $Na^+$ .** Вода – середовище, в якій розчинені або дисперговані різні речовини, що входять як необхідні компоненти до складу живого тіла. Вода бере активну участь в перебігу обмінних процесів, від її кількості в організмі залежить концентрація речовин (яка повинна бути відносно постійною для кожного виду тварин), що містяться в клітинах і циркулюючих рідинах.

Головним фактором, що визначає кількість води в організмі і підтримує необхідну рівновагу між інтра- і екстрацелюлярними об'ємами рідини, є осмотичний тиск крові. Стабілізація цього показника у вищих тварин досить важлива для забезпечення загального метаболічного гомеостазу і величини кров'яного тиску. Рівень осмотичного тиску крові визначається концентрацією в ній солей і, перш за все, концентрацією іонів  $Na^+$ , від якої значною мірою залежить об'єм циркулюючих і внутріклітинної рідин.

Таким чином, водний обмін в організмі тісно пов'язаний з сольовим обміном і перш за все натрієвим, а осмотичний тиск обумовлений як кількістю води, так і концентрацією  $Na^+$ . Проте, натрієвий баланс в свою чергу тісно пов'язаний з обміном іонів  $K^+$ ,  $H^+$  та деяких інших іонів.

В організмі завжди є нормальна іонна асиметрія між позаклітинним і клітинним простором: у позаклітинній рідині значно переважає  $Na^+$ , у внутріклітинній –  $K^+$ . Підтримка нормального іонного градієнта важлива для здійснення всіх видів життєдіяльності кожної клітини і багатоклітинного організму в цілому. Зміна іонної рівноваги може привести до порушення трансмембранної різниці потенціалів в нервових і м'язових клітинах, необхідної для передачі нервового імпульсу і м'язового збудження, порушенням біосинтезу білка, гліколізу, дихання й окислювального фосфорилування в різних клітинах, до глибоких розладів майже всіх функцій організму і, навіть, до смерті.

Процеси осморегуляції та регуляції співвідношення  $Na^+$  і  $K^+$  взаємозв'язані та певним чином реалізуються через спеціалізовані

залозистоепітеліальні структури, основна функція яких – регуляція водно-сольового балансу. До цих структур у хребетних тварин відносяться нирки, кишечник, потові і слинні залози, сечовий міхур, шкіра, зябра і деякі інші (у комах такими структурами є мальпігієві трубки і ректум). Саме ці структури виступають головними органами-мішенями для певних гормонів, що специфічно контролюють рівень осмотичного тиску і співвідношення іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  та  $\text{H}^+$  в організмі.

Під дією специфічних факторів, що змінюють дані параметри (прийом великої кількості води або водне голодування, харчування в сухомятку, порушення сольового раціону, зміни екскреції води і солей, крововтрати, різкі зміни кров'яного тиску і т.д.), відбувається закономірна зміна рівня секреції гормонів відповідними ендокринними залозами. В результаті цього спрямовано змінюється інтенсивність діяльності екскреторних органів, що і обумовлює в нормі відновлення початкової водно-сольової рівноваги. Одночасно включаються і нервові механізми, що регулюють надходження води і солей в організм.

Таким чином, спеціальна група гормонів разом з центральною нервовою системою керує осморегуляцією та підтримкою певного співвідношення  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , а також артеріального тиску.

**Вазопрессин і водно-сольовий гомеостаз.** Вазопрессин або АДГ регулює осмотичний тиск крові, в основному, шляхом посилення затримки води в організмі.

У ссавців цей гормон гальмує діурез нирками (що і стало підставою для другої назви вазопрессина – антидіуретичний гормон), у інших хребетних функцію вазопрессина в регуляції водного балансу виконує його гомолог – вазотоцин, а також у меншій мірі нейрогіпофізарні гормони окситоцинового ряду.

АДГ діє на нирковий нефрон, а саме на його дистальні звивисті каналці та збірні трубочки, вибірково стимулюючи реабсорбцію води з первинної сечі в кров. Якщо вазопресин відсутній, вибіркоче поглинання води в дистальних фрагментах звивистих каналців практично не відбувається. Саме дані ділянки нефрона і є регуляторними відносно величин діурезу та концентрації сечі, оскільки у вищерозміщених ділянках нефрона вода реабсорбується обов'язково за осмотичним градієнтом.

Осмотичний градієнт, що виникає внаслідок активної реабсорбції іонів  $\text{Na}^+$  і накопичення їх в навколканалцевому середовищі, визначає напрямок пасивного руху води і постійний рівень її всмоктування з первинної сечі. Цей постійний рівень зворотного всмоктування води в нирці дуже високий і становить приблизно  $7/8$  об'єму ультрафільтру за будь-яких умов. У дистальних відділах каналцевого апарату і збірних



трубок осмотичний градієнт не лише зберігається, але й підвищується. Проте, тут його функціональне значення є другорядним, тоді як першорядною є вибіркова проникність стінок цього сегменту каналців для води. Рівень же проникності каналців, а отже, і рівень реабсорбції води, об'єм екскретуючої кінцевої сечі та її концентрованість майже цілком залежать від АДГ (рис. 64, 65).

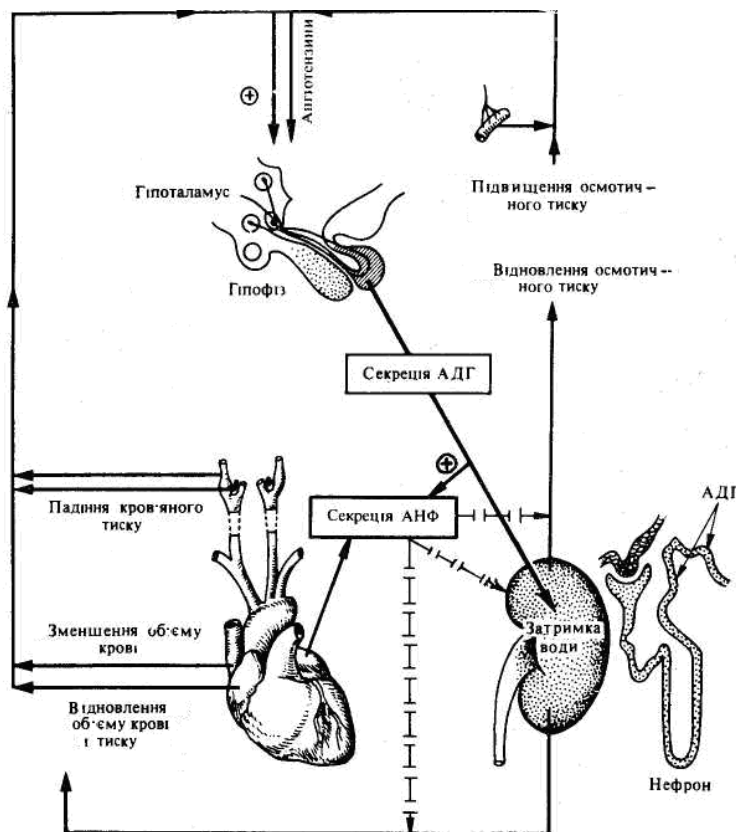


Рис 64. Регуляція водного обміну і участь АДГ в саморегуляції кров'яного тиску, об'єму циркулюючої крові і осмотичного тиску

При захворюванні гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи, пов'язаному з недостатністю продукції АДГ – нецукровий діабет (сечовиснаження), – реабсорбція води в дистальних відділах каналців і збірних трубочках може різко знижуватися, величина ж добового діурезу – різко зростати. В окремих випадках такі хворі екскретують за добу 30 л сечі (при нормі – приблизно 1,5 л). Відповідно підвищується осмотичний тиск крові, знижується кров'яний тиск і т.д. Аналогічний ефект викликає гіпофізектомія та руйнування певної ділянки супраоптичних ядер гіпоталамуса у тварин в експерименті. Замісна терапія нецукрового діабету за допомогою введення в організм препаратів АДГ нормалізує у хворих рівень діурезу і водний обмін в цілому.

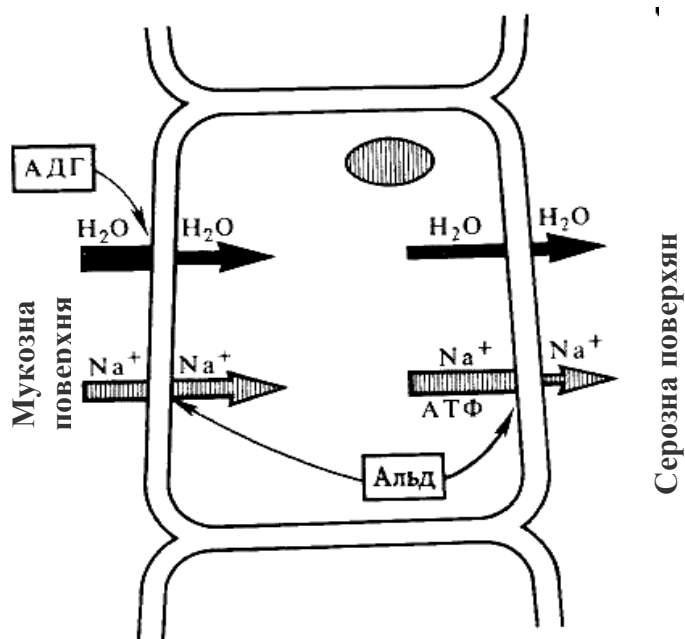


Рис. 65. Гормональна регуляція проникнення залозово-епітеліальних клітин екскреторних органів для води і  $\text{Na}^+$ : Альд – альдостерон, АДГ – антидіуретичний гормон (вазопресин)

Таким чином, осморегулююча роль АДГ проявляється у вибірковій стимуляції реабсорбції води в дистальних відділах нефрона, а також у слизовій кишкової і слинних залозах.

Відомо, що АДГ і його аналоги реалізують свої ефекти на проникність епітеліальних клітин до води за допомогою цАМФ. Іони  $\text{Ca}^+$ , що у високих концентраціях інгібують аденілатциклазу, гальмують гідроосмотичний ефект АДГ. Проте, вплив АДГ на дифузію води в епітеліальні клітини безпосередньо не пов'язаний з концентрацією іонів  $\text{Na}^+$  та системою його транспорту.

АДГ-продукуючий гіпоталамо-нейрогіпофізарний комплекс, як найважливіший регулятор осмотичного тиску крові, чутливо реагує на будь-які зміни в осмотичних процесах і пов'язані з ними зміни гемодинаміки та діурезу. Будь-які зрушення в перебігу цих процесів специфічно призводять до зміни рівня секреції АДГ або його аналогів за механізмом негативного зворотного зв'язку. Так, зниження об'єму плазми крові при крововтраті всього лише на 8% призводить до швидкого підвищення секреції АДГ у тварин. Аналогічний ефект викликає введення тваринам гіпертонічних розчинів хлористого натрію або глюкози, що збільшує осмотичний тиск тільки на 2%. Стимулюючий вплив на секрецію АДГ роблять також введення білкових розчинів, водне голодування, надмірне споживання солі, зниження кров'яного тиску, гіпоксія і т.д. Посилена секреція гормону в

цих умовах сприяє підвищенню кількості води в плазмі, відновленню осмотичного тиску крові, збільшенню кількості циркулюючої рідини і величин кров'яного тиску. Навпаки, гальмування діурезу, аліментарне обводнення організму, низькосольова дієта, підвищення кров'яного тиску, гіпероксія викликають гальмування секреції АДГ. Слід зауважити, що гормон здатний робити вплив на кров'яний тиск не тільки за рахунок затримки води, але і викликаючи спазм артеріол.

Регуляція синтезу і секреції АДГ здійснюється двома шляхами: автоматично і нервово-рефлекторно. Нервово-рефлекторні шляхи регуляції можуть починатися з осмо-, баро- і хеморецептивних полів каротидного синуса, каротидних тілець, дуги аорти, вен грудної порожнини і передсердя. Нервові імпульси, що надходять в мозок, надходять по полісинаптичних афферентних шляхах в гіпоталамус і модулюють продукцію АДГ (див. рис. 64). Стимуляторами секреції вазопресину є ангіотензини.

**Альдостерон і водно-сольовий гомеостаз.** Гормон клубочкової зони кори наднирників альдостерон (Альд) регулює осмотичні процеси, вибірково впливаючи на обмін іонів  $\text{Na}^+$ . Крім цього, Альд регулює в організмі обмін іонів  $\text{K}^+$  та  $\text{H}^+$  і відповідно контролює підтримку нормальної іонної асиметрії між клітинами і позаклітинним простором і кислотно-лужну рівновагу в крові.

Фізіологічні ефекти на іоний баланс Альд здійснює також з допомогою спеціалізованих залозисто-епітеліальних структур – нирок, кишечника, слинних і потових залоз, сечового міхура, шкіри і зябер, в яких він специфічно підсилює реабсорбцію й абсорбцію іонів  $\text{Na}^+$  і виділення іонів  $\text{K}^+$  і  $\text{H}^+$ . В результаті гормон залежно від дози підвищує концентрацію іонів  $\text{Na}^+$  і знижує концентрацію іонів  $\text{K}^+$  в крові, змінюючи в протилежних напрямках трансепітеліальний транспорт іонів. Слід зазначити, що Альд стимулює виведення  $\text{Na}^+$  з клітин і захоплення ними  $\text{K}^+$  не лише в спеціалізованих залозистих органах, але і в більшості інших органів – скелетних м'язах, міокарді, печінці і т.д.

Таким чином, гіпернатріємічний і гіпокаліємічний ефекти гормону зумовлені виведенням  $\text{Na}^+$  з клітин і включенням  $\text{K}^+$  у клітини різного типу. Проте, вирішальну роль в забезпеченні нормального осмотичного тиску та іонного балансу цілого організму виконують залозисто-епітеліальні структури – головні тканини-мішені для Альд.

Трансепітеліальне перенесення одновалентних іонів здійснюється в основному енергозалежно за допомогою мембранного ферменту  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази, (натрієвим насосом). Даний фермент розташований в

мембрані базальної поверхні залозистої клітини, його функцією є активне „відкачування”  $\text{Na}^+$  з клітини в тканинну рідину за участю АТФ як донора енергії. При цьому викид  $\text{Na}^+$  з клітини зв’язаний з пасивним надходженням  $\text{K}^+$  і  $\text{H}^+$  в клітину з крові в обмін на  $\text{Na}^+$ . Слід відмітити, що  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  (у низьких концентраціях) та  $\text{Mg}^{2+}$  активують фермент. Характерною особливістю даної транспортної АТФази від інших АТФаз (кальцієвої, магнеєвої) є вибіркоче інгибування деякими серцевими глікозидами (оубаїн, строфантин, оліторизид).

Існує припущення, що реабсорбція іонів  $\text{Na}^+$  з просвітів різних сегментів нефрона, кишечника або сечового міхура, або абсорбція іонів шкірою здійснюється наступним чином. Іони  $\text{Na}^+$  відносно вільно дифундують в епітеліальні клітини через мембрану мукозної поверхні, а з епітеліальних клітин активно відкачуються з серозної поверхні натрієвим насосом проти градієнта концентрації (рис. 66). Одночасно з цим реабсорбуються глюкоза і деякі амінокислоти.

В обмін на іони  $\text{Na}^+$  з тканинної рідини серозної поверхні у клітини надходять іони  $\text{K}^+$  і  $\text{H}^+$ , здатні проходити через цитоплазму до мукозної поверхні і секретуватися в просвіт залозистого органу чи в середовище. У нефроні секреторні процеси, що протікають одночасно з реабсорбційними, здійснюються насамперед в ділянці висхідного коліна петлі Генле і дистальних каналців. Саме ці ділянки нефрона і містять в найбільшій концентрації біоспецифічні рецептори альдостерону. Припускають, що у тонкому кишечнику, сечовому міхурі та шкірі альдостеронові рецептори розподілені рівномірно.

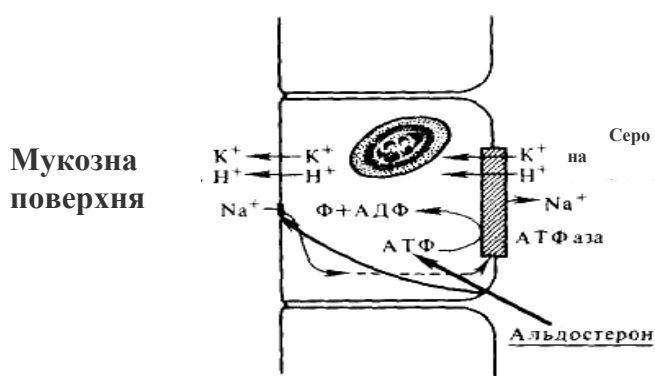


Рис. 66. Транспорт іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  через різні поверхні залозисто-епітеліальних клітин і регуляторний ефект альдостерону на роботу натрієвого насоса

Після адреналектомії екскреція  $\text{Na}^+$  збільшується в 3-6 разів, а екскреція  $\text{K}^+$  і  $\text{H}^+$  знижується приблизно в 2 рази. Посилена екскреція  $\text{Na}^+$  супроводжується надмірним виділенням води. У крові

адреналектомованих тварин концентрація  $K^+$  підвищується, а концентрація  $Na^+$  і співвідношення  $Na^+/K^+$  знижуються, об'єм циркулюючої крові і кров'яний тиск падають. Аналогічні ознаки спостерігаються при первинній наднирковій недостатності у людини (Аддісонова хвороба). При цьому захворюванні підвищується екскреція  $Na^+$  і зменшується виділення  $K^+$ , концентрація  $Na^+$  в крові стає нижче 300-315 мг% (130-142 ммоль/л), концентрація  $K^+$  – вище 20-22 мг% (5-6 ммоль/л), а співвідношення  $Na^+/K^+$  – нижче 30, знижується і кров'яний тиск.

Порушення, що виникають при недостатності кори наднирників, можуть бути компенсовані введенням мінералокортикоїдів. Так, введення мінералокортикоїдів в дозі 0,2-8 мкг/кг інтактним тваринам викликає гіпонатріурію, гіперкаліурію, ацидофікацію сечі, гіпернатріємію, гіпокаліємію, підвищення співвідношення  $Na^+/K^+$  у крові, підвищення кров'яного тиску, збільшення лужності крові (алкалоз) і т.д. Аналогічні зміни у людини виникають при первинному альдостеронізмі (синдром Конна), що розвивається при пухлинах клубочкової зони кори надниркових залоз. Зміни концентрації мінералокортикоїдів позначаються на активності АТФазної системи в різних ділянках нефрона, але найбільшою мірою вони торкаються функцій у висхідному коліні петлі Генле, дистальних каналцях і збірних трубочках. Дія Альд або його аналогів на АТФазу нирок і інших залозистих утворень є, в основному, непрямим і не реалізується в дослідах *in vitro* з мембранними препаратами. Показано, що стимулюючу дію на ферментативну активність мінералокортикоїди можуть проявляти лише в умовах нормально протікаючого синтезу РНК і білка.

Існує припущення, що Альд впливає на транспорт  $Na^+$  не лише за допомогою АТФази, але і стимулюючи полегшений транспорт через мукозну поверхню залозисто-епітеліальних клітин.

Слід зауважити, що глюкокортикоїди і, особливо, кортикостерон, здатні впливати на інтенсивність енергозалежного транспорту іонів. Проте, їх мінералокортикоїдна активність приблизно в 800-900 разів нижча порівняно Альд. Разом з тим, концентрація глюкокортикоїдів приблизно на два порядки вища, ніж Альд.

Регуляція секреції Альд корою надниркових залоз здійснюється ренін-ангіотензиною системою, концентрацією іонів  $Na^+$  і  $K^+$ , а також АКТГ, серотоніном, дофаміном і, можливо, спеціальними регуляторами гіпофіза не відомої природи. Припускають, що дефіцит іонів  $Na^+$  і

надлишок іонів  $K^+$  може бути не лише прямим стимулятором біосинтезу Альд в наднирниках, але діяти на адреналову кору опосередковано, через посилення секреції реніна юкстагломерулярним апаратом нирок. Окрім іонів, секрецію реніна юкстагломерулярними залозами стимулюють наступні фактори: зменшення розтягування аферентних артерій ниркових клубочків; еферентні імпульси, що надходять з нервових центрів, у свою чергу, збуджуються аферентною імпульсацією, поступаючої з баро-, осмо- і хеморецепторів судинного русла і передсердя. Локальна ішемія нирки, а також крововтрати, венозний застій та інші фактори, що призводять до зниження артеріального тиску, підсилюють продукцію реніна і подальший біосинтез ангіотензинів. Ангіотензини, викликаючи прямий вазоконстрикторний ефект і, стимулюючи секрецію Альд, компенсують розлади гемодинаміки. Через ренін-ангіотензінову систему Альд компенсує і зниження осмотичного тиску крові або зниження співвідношення  $Na^+/K^+$ .

Регуляторні ефекти Альд на осмотичні процеси взаємозв'язані з регуляторними ефектами АДГ. Особливо це стосується гіпернатріємічної дії Альд, яка як і АДГ, сприяє затримці води в організмі і збільшенню об'єму позаклітинної рідини. У зв'язку з цим багато факторів, що безпосередньо впливають на об'єм циркулюючої рідини і кров'яний тиск, однонаправлено діють на швидкість секреції Альд і АДГ. Проте, АДГ і кортикостероїди змінюють величину осмотичного тиску в протилежних напрямках. Тому, фактори, які безпосередньо змінюють осмотичний тиск крові, діють на секрецію цих гормонів різнонаправлено. Так, підвищення осмотичного тиску підсилює секрецію АДГ, але знижує секрецію Альд і, навпаки, зниження осмотичного тиску гальмує секрецію АДГ, але підвищує секрецію Альд.

Взаємозв'язок ефектів двох гормонів в процесах специфічної адаптації, ймовірно, реалізується не лише з допомогою вище вказаних нервово-гуморальних шляхів, але і на рівні нефрона. Так, мінералокортикоїди стимулюють реабсорбцію  $Na^+$  як в дистальних відділах нефрона, так і в проксимальних, хоча і у меншій мірі. Завдяки цьому, вже в ділянці проксимальних сегментів виникає згаданий осмотичний градієнт, що обумовлює облігатну реабсорбцію води у верхніх відділах нефрона і полегшення факультативної затримки води в дистальних його відділах під впливом АДГ. Мабуть, і АДГ і Альд у високих концентраціях можуть в певних умовах трохи гальмувати

діурез за рахунок вазоактивних властивостей, що впливають на ренальний кровотік. Разом з тим ангіотензин II, а також катехоламіни роблять деякий вплив на ниркову гемодинаміку і у фізіологічних концентраціях.

**Атріопептиди і водно-сольовий гомеостаз.** Антагоністами вазопресина і альдостерону в регуляції та саморегуляції водно-сольового обміну й артеріального тиску є атріопептиди. Атріальний (передсердний) натрійуретичний фактор (АНФ), стимулюючи виведення  $\text{Na}^+$  нирками і загальний діурез, викликає зниження об'єму циркулюючої крові і за рахунок цього зниження артеріального тиску. Крім того, цей гормон здійснює гіпотензивні ефекти, знижуючи біосинтез ангіотензину II і чутливість артеріол до симпатичних впливів. Атріопептиди здійснюють швидко і дуже сильну дію на регульовані функції в діапазоні доз 50-125 мкг, діючи на клітини через цГМФ. У фізіологічних умовах вазопресин стимулює продукцію атріопептидів.

**Нервова регуляція водно-сольового обміну** має рефлекторну природу. Оскільки для більшості неорганічних йонів (за винятком  $\text{H}^+$  і  $\text{Na}^+$ ) специфічних рецепторів немає, про стан водно-сольового обміну, нервовий центр отримує інформацію через зміни осмотичного тиску та об'єму крові й тканинної рідини. Осморорецептори виявлено у стінках ворітних судин печінки та інших судин, їх збудження у разі підвищеного осмотичного тиску надходить до надзорового і пришлуночкового ядер гіпоталамуса. Нейрони цих ядер також виявляють чутливість до змін осмотичного тиску – вони є *центральними осморорецепторами*. Сигнали від них надходять до кількох адресатів: до кори півкуль головного мозку виникає відчуття спраги і формується певна поведінкова реакція пошуку води; через симпатичні нерви до приносних артеріол ниркових клубочків – звужуючись, зменшують фільтрацію первинної сечі; до гіпофіза – вмикає гуморальний механізм регуляції.

**Центр спраги.** Гіперосмолярність рідин внутрішнього середовища організму є наслідком і ознакою *дегідратації* – нестачі води в організмі. Звичайно, вазопресин може усунути цей стан, він здатний лише до деякої міри зменшити втрати води організмом, дещо уповільнюючи подальше зневоднення організму. Усунення дегідратації і відновлення нормального водного режиму здійснюється поповненням вмісту води в організмі. Цю функцію виконує *центр спраги*, розміщений у передній частині гіпоталамуса в безпосередній близькості до надзорового ядра, в передньовентральній стінці третього шлуночка. Введення в цю ділянку гіпертонічного сольового розчину спричинює у тварин реакцію пиття. Тут містяться осморорецептори, які активують механізм спраги і питний

рефлекс. Ймовірно, що ці самі осморорецептори так само, як і рецептори надзорового ядра, активізують антидіуретичний механізм шляхом виділення вазопресину.

Подразником нейронів центру спраги може бути не тільки підвищення осмотичного тиску тканинної рідини, а й висока концентрація йонів натрію в рідинах організму. Хоча ці два чинники дуже тісно пов'язані між собою, однак сприймаються вони різними рецепторами. Так, у центрі спраги крім механізму, що контролює приймання води, функціонує також механізм *сольового апетиту*. Всім добре знайоме відчуття недосоленої страви. Воно значною мірою зумовлене активізацією зазначеного механізму, який контролює і підтримує концентрацію натрію в рідинах організму.

Коли людина чи тварина випиває 0,25-0,5л води, відчуття спраги відразу тимчасово зникає, хоча гіперосмолярність крові й цереброспінальної рідини, що омиває і подразнює нейрони центру спраги, не є високою. Це пов'язано з гальмуванням центру сигналами від механорецепторів шлунка і тонкої кишки, розтягваних випитою водою. Якщо випита порція води не нормалізувала осмотичний тиск тканинної рідини, через 15-20 хв. відчуття спраги поновлюється і відбувається повторне приймання води з наступним гальмуванням центру спраги. Процес повторюється, поки не відновиться осмотична рівновага.

Отже, центр спраги разом з іншими нейронами ядер гіпоталамуса, що забезпечують антидіуретичний механізм, утворюють дану функціональну систему, яка контролює надзвичайно важливий показник гомеостазу – осмотичний тиск внутрішнього рідкого середовища організму. У випадку дегідратації цей тандем, з одного боку, вмикає систему економії витрат води організмом (*антидіуретичний механізм*), а з другого – активізує через центр спраги відчуття спраги, виникнення специфічної пошукової поведінки і питного рефлексу.

## ВІТАМІНИ

У кінці XIX ст. панувала думка, що для забезпечення здоров'я людині і тваринам, крім білків, жирів, вуглеводів та мінеральних речовин, обов'язково необхідні інші додаткові речовини, що надходять у невеликій кількості з різними продуктами харчування. Вперше Маженді в 1816 році висловив думку, що "тварини не можуть залишатися здоровими, якщо вони одержують тільки основні речовини, які підтримують життя, – цукор, жироподібні та альбуміноїдні речовини". Було доведено, що в людей, які довго споживали одноманітну й консервовану їжу (солоне м'ясо, сухарі) і не одержували свіжих продуктів (фруктів, овочів, молока), виникали захворювання, серед яких найчастіше були цинга, куряча сліпота, рахіт, поліневрит. У Європі цинга мала характер епідемії зі смертністю 70-80 %. Було



помічено, що включення в раціон свіжих овочів і фруктів рятувало хворих людей від смерті.

У Південно-Східній Азії та Японії було поширене захворювання, що мало масовий характер і супроводжувалося поліневритами (бері-бері). Лікар Такакі в 1887 році довів, що захворювання бері-бері у японських моряків можна попередити, зменшуючи в раціоні кількість полірованого рису і збільшуючи кількість м'яса, овочів, молока.

Український біохімік із Празького університету І. Горбачевський, досліджуючи Буковину та Південно-Західне Поділля, встановив, що поширення тут пелагри пов'язане з неповноцінним харчуванням, зокрема, переважанням в їжі кукурудзи.

Голландський лікар Ейкман у 1897 році довів, що кури, котрі їли очищений рис, хворіли на поліневрит, як і люди, що харчувалися таким рисом. Годування курей неочищеним рисом або додавання до очищеного рису висівок попереджувало захворювання, а хворих виліковувало. Так було встановлено, що в оболонці рисового зерна міститься певний фактор, що попереджує поліневрит або лікує хворих на цю недугу. В 1912 році польський учений К. Функ виділив із оболонки рису активну антиполіневритну речовину. В складі її було виявлено аміногрупу. Виходячи з цього і враховуючи значення подібних речовин для життя, Функ назвав ці сполуки вітамінами (від латинського *vita* – життя). Цей термін закріпився в медицині і біології, хоча в більшості відомих вітамінів аміногрупи немає.

Вітамін, що лікував і запобігав захворюванню бері-бері, дістав назву вітаміну В (антиполіневритного). Із вершкового масла і яєчного жовтка був виділений жиророзчинний фактор, названий вітаміном А. Надалі були відкриті протицинговий вітамін (вітамін С) і протирахітний фактор (вітамін D).

На даний час із харчових продуктів виділено більше 20 вітамінів і сформувалася ціла галузь знань – вітамінологія. Вітаміни широко використовуються для профілактики та лікування захворювань.

*Вітаміни* – це низькомолекулярні органічні сполуки, необхідні для нормальної життєдіяльності, що потрапляють у незначній кількості в організм із продуктами харчування. Як правило, синтез вітамінів в організмі не відбувається. Не всі вітаміни є обов'язковими для різних видів тварин. Так, вітамін С є необхідним для людини, людиноподібних мавп та морських свинок, а для кроликів, щурів, мишей він не є вітаміном, бо синтезується в організмі. Оскільки, добова потреба людини у вітамінах виражається в міліграмах, то їх нерідко називають

мікрокомпонентами їжі, на противагу макрокомпонентам – білкам, жирам, вуглеводам, потреба в яких знаходиться в межах від десятків до сотень грамів.

Надходять в організм людини вітаміни переважно з продуктами рослинного походження, в яких вони синтезуються, менше з тваринними продуктами.

При обмеженому або надмірному надходженні в організм вітамінів розвиваються патологічні стани, які називають відповідно *гіпо-* та *гіпервітамінозами*; коли вони зовсім не надходять в організм, то розвивається стан *авітамінозу*. За походженням гіповітамінози бувають екзогенними (причиною є недостатнє надходження в організм вітамінів з їжею) та ендогенними (спостерігаються внаслідок незасвоєння вітамінів в організмі).

**Класифікація вітамінів.** За фізико-хімічними властивостями та відношенням до обміну речовин вітаміни поділяють на дві групи: *вітаміни, розчинні у воді*, і *вітаміни, розчинні у жирах*. *Водорозчинні вітаміни* безпосередньо беруть участь в обміні речовин як коферменти або складові компоненти коферментів. *Жиророзчинні вітаміни* не входять до складу ферментів і впливають на обмін речовин опосередковано, створюючи умови для оптимальної дії ферментів на мембранних структурах. Вони виконують роль модуляторів структури і функцій мембран. У зв'язку з цим, жиророзчинні вітаміни в організмі виконують ще антимутагенну функцію, захищаючи генний апарат від пошкоджень хімічними та фізичними факторами. Це зв'язано із вираженими антиоксидантними властивостями жиророзчинних вітамінів: вони здатні знешкоджувати активні форми кисню та вільні радикали й гальмувати процеси пероксидного окиснення біополімерів (нуклеїнових кислот, білків, ліпопротеїнових комплексів). Вони також впливають на процеси тканинного дихання (безпосередньо або опосередковано), стабілізують клітинні мембрани, регулюють їх вибірккову проникність для речовин. Для деяких жиророзчинних вітамінів у ядрі клітин виявлені специфічні рецептори, за допомогою яких вони активують експресію генів, що призводить до диференціації клітин.

За сучасною тривіальною номенклатурою, назви вітамінів складаються із 3 частин: буквений символ, хімічна та біологічна назви. Остання нерідко містить префікс "анти", що вказує на здатність даного вітаміну попереджувати відповідне захворювання.

### ***Вітаміни, розчинні у жирах:***

1. Вітамін А, ретинол, ретиноева кислота, антиксерофтальмічний.
2. Вітамін D, антирахітний.
3. Вітамін Е, токофероли, антистерильний, вітамін розмноження, антиоксидант.
4. Вітамін К, нафтохінони, антигеморагічний.
5. Вітамін F, есенціальні жирні кислоти, антисклеротичний.

### ***Вітаміни, розчинні у воді:***

1. Вітамін В<sub>1</sub>, тіамін, антинеуритний.
2. Вітамін В<sub>2</sub>, рибофлавін, вітамін росту.
3. Вітамін В<sub>3</sub>, пантотенова кислота, антидерматитний.
4. Вітамін В<sub>5</sub>, РР, нікотинамід, ніктоїнова кислота, антипелагричний.
5. Вітамін В<sub>6</sub>, піридоксин, піридоксамін, піридоксаль, антидерматитний.
6. Вітамін В<sub>10</sub>, В<sub>с</sub>, фолієва кислота, фоліацин, фактор росту, антианемічний.
7. Вітамін В<sub>12</sub>, ціанкобаламін, антианемічний.
8. Вітамін Н, біотин, антисеборейний.
9. Вітамін С, аскорбінова кислота, антискорбутний.
10. Вітамін Р, біофлавоноїди, фактор проникності, капіляррозміцнюючий.

***Вітаміноподібні речовини:*** убіхінон, кофермент Q; В4, холін, фосфохолін; В8, інозит; N, ліпоева кислота; Вt, карнітин; В13, оротова кислота, фактор росту; В15, пангамова кислота, антианоксичний; U, S-метилметіонін, антивиразковий; ПАБК, параамінобензойна кислота, вітамін для росту мікроорганізмів.

**Жиророзчинні вітаміни.** Усім жиророзчинним вітамінам притаманна деяка подібність у механізмах дії. Припускають, що всі вони впливають на генетичний апарат, а також на ліпопротеїни клітинних і субклітинних мембран. Вітаміни А, К, D, Е, F проникають у ядра клітин і з'єднуються там з певними білками, внаслідок чого останні набувають властивостей індукторів, які стимулюють синтез ферментів, гормонів, антитіл тощо. Так, вітамін К індукує біосинтез інформаційної РНК, що відповідає за утворення білків, які викликають згортання крові. Вітамін D індукує процеси біосинтезу білків – переносників кальцію і білків – ферментів фосфоліпідного обміну. Є ряд даних про те, що вітамін А входить до складу мембранних структур і регулює в них транспорт різних речовин. Він може брати участь у транспорті електронів у процесі тканинного дихання.

**Вітамін А.** Під назвою вітамін А об'єднують групу похідних від рослинних пігментів – каротинів. Вітамін А термостабільний, але на повітрі він швидко окиснюється в місцях подвійних зв'язків, при цьому втрачається біологічна активність. У натуральних харчових продуктах окиснення не відбувається завдяки дії антиоксидантів, зокрема токоферолу. В анаеробних умовах, будучи стійким до окиснення, він проявляє властивості антиоксиданта. Вітамін А міститься тільки в тваринних продуктах, в рослинах містяться його попередники – провітаміни. Провітамінами вітаміну А є рослинні пігменти каротини (від лат. *carota* – морква). Розрізняють 3 різновиди каротинів:  $\alpha$ ,  $\beta$  і  $\gamma$ , для людини найціннішим є  $\beta$ -каротин, у складі якого є два  $\beta$ -іононові кільця. У слизовій кишечника під впливом ферменту каротиноксигенази він окиснюється у місці центрального подвійного зв'язку, при цьому утворюються 2 молекули активного ретинолу. Каротини  $\alpha$  і  $\gamma$  містять тільки по одному  $\beta$ -іононовому кільцю, тому при розщепленні в кишечнику утворюють по одній молекулі вітаміну А.

Добова потреба вітаміну А для дорослої людини дорівнює в середньому 1,5-2,0 мг (5-6 тисяч МО), для дітей до 1 року – 0,5 мг. Для вагітних жінок та матерів, що годують грудьми немовлят, дозу збільшують вдвоє. При інфекційних хворобах, пораненнях, а також при роботах, пов'язаних із напруженням зору, кількість вітаміну А також треба збільшувати.

Найбільше вітаміну А міститься в печінці морських риб, в печінці рогатої худоби, нирках і дещо менше у яєчному жовтку, вершковому маслі. Відповідно каротину багато є в червоному перці, моркві, цибулі, салаті, шпинаті, капусті, помідорах, ягодах обліпихи, горобини, абрикосах.

Для всмоктування вітаміну А, як і інших жиророзчинних вітамінів, необхідні жовчні кислоти та жири. Каротини в слизовій кишечника і печінці частково перетворюються у вітамін А. У слизовій кишечника ретинол утворює складні ефіри з жирними кислотами, що мають довгий вуглецевий ланцюг. Ці ефіри транспортуються в складі хіломікронів через лімфатичну систему в кров. У плазмі крові ретинол зв'язується з ретинолтранспортним білком і доставляється до тканин. У сітківці ретинол перетворюється в ретиналь, що входить до складу родопсину і бере участь у зоровому процесі. Відкладається ретинол у печінці, частина його тут окиснюється в ретиналь, надалі в ретиноєву

кислоту, яка виділяється із жовчю у вигляді глюкуронідів. Усі форми вітаміну А (ретинол, ретиналь, ретиноева кислота та ефірні форми) беруть участь у біохімічних процесах організму. За рахунок подвійних зв'язків вітамін А має відношення до регуляції окисно-відновних процесів, легко окиснюючись у складі мембран, змінює їх проникність та біосинтез компонентів мембран. Він стимулює бар'єрну функцію та проліферацію шкіри і всіх слизових, загальмовує перетворення циліндричного епітелію в плоский зроговілий; регулює нормальний ріст та диференціацію клітин ембріона і молодого організму, сприяє нормальному розвитку сперматозоїдів та плаценти під час вагітності. Реалізація цих функцій здійснюється за допомогою всіх форм вітаміну А, крім ретиноевої кислоти. Ретиноева кислота стимулює ріст кісток та м'яких тканин, що реалізується через активацію експресії генів. В ядрі клітин ретиноева кислота зв'язується із внутрішньоядерним рецептором, взаємодіючи з хроматином, активує транскрипцію відповідних генів, що призводить до синтезу відповідних білків. Але цілковито механізми участі вітаміну А в метаболічних процесах, що забезпечують його функції, не досліджені.

Найбільш вивчена роль вітаміну А в акті зору. В цьому процесі він бере участь у формі цис-ретиналю – компонента, що входить до складу білка родопсину (хромопротейну, що складається з білка опсину і ретиналю) та відіграє роль фоторецептора плазматичних мембран світлочутливих клітин сітківки ока. У людини сітківка ока має 2 типи світлочутливих клітин – палички і колбочки. Палички сприймають слабе освітлення (забезпечують сутінковий і нічний зір), колбочки реагують на добре освітлення (забезпечують кольоровий і денний зір). У колбочках замість родопсину є йодопсин, вони відрізняються між собою білковою частиною. Під впливом світла ретиналь змінюється (із цис- переходить у трансформу). Одночасно поглинутий квант світла призводить до дисоціації родопсину на опсин та транс-ретиналь, що супроводжується деполяризацією мембран та виникненням потенціалу дії. Останній, поширюючись по зоровому нерву, зоровому перехресті, несе інформацію в мозок, де здійснюється первинний аналіз світловідчуття.

Відновлення родопсину здійснюється в темряві, де під впливом алкогольдегідрогенази за участю коферменту НАД транс-ретиналь відновлюється в транс-ретинол. Останній за допомогою ізомерази перетворюється в цис-ретинол, який через посередництво вже згаданої алкогольдегідрогенази окиснюється в цис-ретиналь. Цис-ретиналь, взаємодіючи з опсином, регенерує родопсин, який може далі брати участь у сприйнятті світлового сигналу.

Під час відщеплення ретиналю від родопсину частина його руйнується, у зв'язку з чим для ресинтезу родопсину потрібні нові молекули вітаміну А. Тому при відсутності вітаміну А буде обмежений процес утворення цис-ретиналю та родопсину, що проявлятиметься зниженням здатності бачити ввечері та вночі –

розвивається "куряча сліпота" (гемералопія), тобто знижується темнова адаптація, що є ранньою ознакою гіповітамінозу А. При гіповітамінозі порушується структура і функція епітелію – він ороговіає, злущується. Це проявляється сухістю шкіри (ксеродермія), ороговінням епідермісу (гіперкератоз).

Внаслідок ороговіння циліндричного епітелію та закупорювання слізних каналів настає сухість кон'юнктиви ока (ксерофтальмія), яка під впливом інфекції може швидко призводити до розм'якшення рогівки (кератомалачія). Одночасно спостерігається ороговіння та злущення епітелію дихальних шляхів, травного та сечовидільного трактів, що нерідко супроводжується закупорюванням видільних проток.

відносяться вітаміни групи В та Хронічна нестача вітаміну А в молодому віці проявляється сповільненням росту, частими запаленнями дихальних шляхів. Надмірне потрапляння в організм вітаміну А супроводжується збільшенням проникності або руйнуванням мембран. Тому, із лізосом в навколишнє середовище виходять кислі протеази та кисла фосфатаза, із мітохондрій – малатдегідрогеназа. Змін зазнають і ядерні мембрани. Гострий гіпервітаміноз А проявляється важкою інтоксикацією. Як антагоніст вітаміну А призначають тироксин та аскорбінову кислоту.

**Вітамін D.** Вітамін D – спільна назва групи речовин рослинного і тваринного походження, що відносяться до стероїдів і проявляють антирахітну дію. Серед них найактивнішим є вітамін D<sub>2</sub> (ергокальциферол) і D<sub>3</sub> (холекальциферол). Перший утворюється із рослинного попередника (провітаміну D<sub>2</sub>) – ергостерину, а вітамін D<sub>3</sub> – із 7-дегідрохолестерину, що міститься в шкірі людини і тварин. Під впливом ультрафіолетового випромінювання ергостерин перетворюється в ергокальциферол (вітамін D<sub>2</sub>), а 7-дегідрохолестерин – в холекальциферол (вітамін D<sub>3</sub>). В основі їх будови лежить циклічний вуглеводень стеран, який є стереоізомером циклопентанпергідрофенантрону.

У здорової людини, яка постійно піддається сонячному опроміненню, вітамін D у шкірі утворюється в достатній кількості. Вагітним та малим дітям рекомендується приймати сонячні ванни або опромінення кварцовими лампами з метою вироблення в шкірі вітаміну D.

Встановлено, що вітамін D не є біологічно активним. Біологічно активні форми його утворюються в печінці і нирках. Кальцифероли, що надходять з їжею, всмоктуються в тонкій кишці за допомогою жовчних кислот. Після всмоктування вони транспортуються в складі хіломікронів у кров, а далі – в печінку. В печінці під впливом

ендоплазматичної гідроксилази в місці 25-го вуглецевого атома приєднується кисень з утворенням гідроксильної групи, тобто холекальциферол перетворюється в 25-гідроксихолекальциферол. Останній з потоком крові надходить у нирки, де відповідна гідроксилаза приєднує кисень в першому положенні й утворює 1,25-дигідроксихолекальциферол. Це діюча форма вітаміну D, що має властивості гормону.

Таким чином, у шкірі під дією ультрафіолетового випромінювання 7-дегідрохолестерин перетворюється в холекальциферол, з нього у печінці утворюється 25-гідроксихолекальциферол, а в нирках – 1,25-дигідроксихолекальциферол. Таких перетворень зазнає як вітамін D<sub>2</sub>, так і вітамін D<sub>3</sub>.

На обмін речовин вітамін D діє як синергіст паратгормону та антагоніст гормону щитоподібної залози – тиреокальцитоніну. Існує припущення, що активна форма вітаміну D є складовим ліпідним компонентом, який зв'язується з білковою частиною паратгормону.

Активна форма вітаміну D підтримує постійний рівень кальцію і фосфору в крові. У крові здорових людей вміст Ca в середньому становить 2,2-2,7 ммоль/л, фосфору – 1,2-2,2 ммоль/л. Вітамін D стимулює всмоктування кальцію і фосфору в кишечнику за допомогою кишкової Ca<sup>2+</sup>-АТФази та кальційзв'язуючого білка. Є припущення, що вплив вітаміну D на активний транспорт кальцію і фосфору реалізується опосередковано шляхом біосинтезу Ca-АТФази та кальційзв'язуючого білка в кишечнику та ниркових каналцях. Вітамін D сприяє посиленню тканинного дихання і окисного фосфорилування, а також окисненню вуглеводів до лимонної кислоти. Крім цього, вітамін D стимулює мобілізацію кальцію з кісткової тканини. Таким чином, в загальному дія вітаміну D спрямована на підвищення вмісту іонів кальцію і фосфору в крові.

Нестача вітаміну D в організмі дітей проявляється у вигляді захворювання, яке називається рахітом. В основі цього захворювання лежать зміни обміну фосфору і кальцію, порушення відкладання їх солей у кістковій тканині. Чим молодший вік дитини, тим вища можливість захворювання на рахіт. Це пов'язано з тим, що молодші діти (грудного віку) одержують менше вітаміну D з їжею та меншу дозу ультрафіолетового опромінення. При рахіті загальмовані процеси всмоктування іонів кальцію і фосфатів у кишечнику і реабсорбція їх у нирках. Тому, рівень їх у крові знижується (фосфору – на 50%,

кальцію – на 30% від норми), загальмовується мінералізація кісток, тобто не відбувається відкладання мінеральних речовин на колагенову основу кісток, що ростуть. При рахіті зростає вміст лужної фосфатази крові. Можливо, що це є компенсаторна реакція, спрямована на вирівнювання зниженого вмісту неорганічного фосфату.

Раннім проявом гіповітамінозу D є функціональні розлади центральної нервової системи в дитини, що проявляється переважанням процесів збудження. Пізніше зміни торкаються м'язової системи (знижується тону м'язів) та кістково-хрящового апарату.

Добова доза вітаміну D для дітей знаходиться в межах 12-25 мкг (500-1000 МО). Для дорослої людини потреба у вітаміні D в десятки разів менша, ніж для дітей. Джерелом вітаміну D є риб'ячий жир, печінка, вершкове масло, жовток яйця.

Є промисловий випуск активних форм вітаміну D-25-гідроксихолекальциферолу та інших, що мають виражену антирахітну дію. Вітамін D застосовується для профілактики і лікування рахіту та деяких інших захворювань (туберкульоз кісток, шкіри).

При вживанні надмірних кількостей вітаміну D у дітей і дорослих розвивається гіпервітаміноз D. Він проявляється демінералізацією кісток і їх переломами, збільшенням вмісту кальцію і фосфатів у крові. Вони мобілізуються із кісток, всмоктуються із кишечника, реабсорбуються в нирках. Підвищення рівня кальцію і фосфору в крові призводить до кальцифікації внутрішніх органів – легень, нирок, судин тощо.

**Вітамін E** (назва токоферолу походить від двох грецьких слів „токос” – потомство і „феро” – несу). При дефіциті в кормах вітаміну E в експериментальних тварин настає втрата здатності до відтворення потомства, переродження скелетних м'язів та міокарда, розлади нервової системи. У самиць плід гине в лоні від крововиливів, а в самців настає переродження статевих залоз (припиняється продукція сперматозоїдів). У той же час було показано, що сік із салату та олія із зародків зерен пшениці запобігає таким змінам. Для людини джерелом токоферолу є рослинні олії (соняшникова, кукурудзяна, оливкова та інші).

Продукти тваринного походження містять мало вітаміну E. Добова доза для людини – 20-50 мг E. Вітамінну дію мають метильні похідні токолу і токотрієнолу. Вони дуже близькі між собою за структурою і містять хроманове біциклічне ядро та залишок спирту фітолу із 16-ти атомів вуглецю. Боковий вуглецевий ланцюг токоферолу, на противагу



токотрієнолу, повністю гідрогенізований і не містить подвійних зв'язків.

Залежно від кількості метильних груп та порядку їх розміщення в кільці, токоферолі і токотрієнолі розділяють на  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  і  $\delta$ . Найкращу вітамінну активність проявляє  $\alpha$ -токоферол. Всмоктування токоферолу, як і інших жиророзчинних вітамінів, відбувається у тонкому кишечнику при наявності жирів та жовчних кислот. У складі хіломікронів через лімфатичні капіляри він надходить в кров, а з ліпопротеїнами крові заноситься в органи і тканини. Токоферол включений у склад клітинних мембран жирової тканини, печінки, скелетних м'язів.

Прояви гіповітамінозу Е у людини не описані, бо вона отримує цей вітамін у достатній кількості. Проте, існують дані, що в деяких тропічних країнах, де люди харчуються переважно рослинною їжею і мало вживають жирів, можуть спостерігатися гіповітамінози Е. Описані випадки ускладнень цирозу печінки, що проявляються зниженням вмісту вітаміну Е в сироватці крові, м'язовою слабкістю, креатинурією та посиленням гемолізу еритроцитів. Зміни ці зв'язані із погіршенням всмоктування жирів у кишечнику. Вітамін Е широко використовується в медицині, синтетичний препарат – токоферолу ацетат – вживають для запобігання самовільним викидням у жінок, при виснаженні центральної нервової системи, при перевтомах, для лікування опікової та променевої хвороб, уражень печінки, м'язової системи, для стимуляції імунної системи тощо.

Вітамін Е для людини і вищих тварин є потужним і головним жиророзчинним антиоксидантом. Його дія спрямована на посилення тканинного дихання й утримування на стаціонарному рівні вільнорадикального перекисного окиснення. Опосередковано як кофактор бере участь у транспорті електронів і протонів у дихальному ланцюзі, стимулює синтез убіхінону. Токоферол служить „пасткою“ для вільних радикалів – утворює з ними неактивні форми, які обривають вільнорадикальний ланцюг. Цим він захищає від перекисного окиснення поліненасичені жирні кислоти в складі клітинних мембран. Мембранозахисна функція токоферолу тісно пов'язана із біологічною роллю селену, який є кофактором глутатіонпероксидази, що руйнує пероксидрадикали. Токоферол, інактивуючи першим вільні радикали, знижує потребу в глутатіонпероксидазі, а також підвищує біологічну активність вітаміну А, захищаючи його боковий ненасичений ланцюг від окиснення. Звідси зрозуміло, чому саме гіповітаміноз Е супроводжується патологією

мембран у вигляді схильності еритроцитів до перекисного гемолізу, атрофії сім'яників, що призводить до безпліддя, розсмоктування плода під час вагітності, м'язової дистрофії, втрати внутрішньоклітинних компонентів та білків м'язів, некрозу печінки, розм'якшення мозку. Гіпервітамінозу Е в людини не виявлено. Відомо, що при надмірному надходженні вітаміну Е в організмі активується пероксидне окиснення ліпідів, яке приводить до підвищення використання вітаміну Е та зниження його вмісту до нормального рівня.

**Вітамін К.** До вітаміну К відносять дві групи хінонів, в яких бічні радикали – ізопренові ланцюги різної довжини. Вітамін К<sub>1</sub> (філохінон) має бічний ланцюг із чотирьох ізопренових ланок, знаходиться в рослинах. Вітамін К<sub>2</sub> (менахінон), виявлений у тварин, містить у бічному ланцюзі 6 ізопренових ланок. Вітамін К<sub>1</sub> вперше був виділений із люцерни. За структурою це 2-метил-1,4-нафтохінон, що містить у положенні 3 фітильний радикал із 20 вуглецевих атомів.

Вітамін К<sub>2</sub> вперше був одержаний із гнилої рибної муки, де він синтезується мікрофлорою. Обидві різновидності вітаміну К нестійкі до нагрівання в лужному середовищі та опромінення. Вітамін К<sub>2</sub> відрізняється від К<sub>1</sub> лише довжиною бічного ланцюга.

Вітамін К – антигеморагічний фактор, що має пряме відношення до згортання крові. При нестачі вітаміну К виникають геморагії (крововиливи), які можуть бути підшкірні, внутрішньом'язові, внутрішньоорганні. Навіть незначні пошкодження судин можуть викликати великі кровотечі. У грудних дітей нерідко бувають значні підшкірні крововиливи і кровотечі. Схильність до геморагій у дітей найчастіше спостерігається в перші 5 днів від народження. Проте через 7-10 днів прояви гіповітамінозу минають, що пов'язано із заселенням кишечника мікрофлорою і синтезом нею вітаміну К. У дорослих людей гіповітаміноз К буває рідко: він частково синтезується мікрофлорою товстої кишки, змішана рослинна їжа також містить в достатній кількості вітамін К.

Спільним для всіх жиророзчинних вітамінів є те, що вони можуть накопичуватись в організмі у великих кількостях. Тому, їх відсутність у харчовому раціоні може не проявлятися на фізіологічному рівні протягом багатьох місяців. Гіповітаміноз К може виникати при порушеннях процесів всмоктування жирів у кишечнику або при тривалому вживанні антибіотиків, що мають здатність викликати дисбактеріоз у кишечнику. Порушення всмоктування жирів найчастіше буває за умов недостатнього синтезу або секреції жовчних кислот. При

цьому погіршується всмоктування і жиророзчинних вітамінів, що може призводити до гіповітамінозу К.

Вітамін К, подібно до інших жиророзчинних вітамінів, утворюється в біологічних системах шляхом з'єднання залишків п'ятивуглецевого ізопрену (2-метилбутадієну), які відіграють роль будівельних блоків для побудови різних жиророзчинних речовин.

Роль вітаміну К у згортанні крові зумовлена його участю в утворенні протромбіну, який є неактивним попередником ферменту тромбіну, що перетворює білок плазми крові фібриноген у фібрин. Фібрин – нерозчинний волокнистий білок, що сприяє утворенню кров'яного згустка. Для того, щоб протромбін зміг активуватися і перетворитися в тромбін, він спершу повинен зв'язати іони кальцію. Нормальна молекула протромбіну містить декілька залишків особливої амінокислоти – гамма-карбоксихлутамінової кислоти, яка і зв'язує іони  $\text{Ca}^{2+}$ . При нестачі вітаміну К місце залишків гамма-карбоксихлутамінової кислоти займають залишки звичайної глутамінової кислоти. Вітамін К є стимулятором біосинтезу ще декількох білків-ферментів, необхідних для нормального згортання крові: проконвертину (фактор VII), фактора Крістмаса (IX) і фактора Стюарта-Прауера (X).

Крім участі у згортанні крові, вітамін К має відношення до процесів тканинного дихання, стимулює транспорт електронів по дихальному ланцюзі, пригнічує вільнорадикальне перекисне окиснення.

Джерелом вітаміну К для людини служать рослинні (капуста, шпинат, ягоди горобини, калини, фрукти) і тваринні (печінка) продукти. Добова потреба в ньому для дорослої людини складає в середньому 2 мг. У практичній медицині вітамін К і його синтетичний аналог вікасол застосовують при кровотечах і кровоточивості, а також з метою попередження кровотеч після операції на печінці. Вагітним жінкам за шість-вісім днів перед пологамі дають вітамін К з метою запобігання геморагіям у новонароджених. Дуже високі дози вітаміну К – токсичні. Антивітаміном К є природна речовина дикумарол (дикумарин), що викликає різке зниження вмісту протромбіну та інших факторів згортання крові, що призводить до кровотеч. Його застосовують у випадках підвищеного згортання крові (тромбози, тромбозфлебії) з метою його запобігання.

**Вітамін F.** Під назвою вітамін F розуміють групу поліненасичених жирних кислот, зокрема лінолеву, ліноленову й арахідонову. Всі вони містяться в рослинних оліях, не можуть

синтезуватися в тканинах людського організму, але є необхідними для нормальної життєдіяльності. Добова потреба у вітаміні F для дорослої людини складає в середньому приблизно 10 г. Він необхідний для нормального росту і регенерації шкірного епітелію, а також для біосинтезу простагландинів. Ненасичені жирні кислоти використовуються також для синтезу фосфо- і гліколіпідів, що йдуть на побудову клітинних мембран. Вітамін F підтримує запаси вітаміну A і полегшує його вплив на обмін речовин в організмі, він також знижує вміст холестерину в крові. Дія ненасичених жирних кислот значною мірою залежить від вмісту токоферолу, який захищає їх від перекисного окиснення.

Недостатність вітаміну F у людини майже не зустрічається. Припускають, що гіповітаміноз F супроводжується фолікулярним гіперкератозом, тобто надмірним зроговінням шкірного епітелію навколо волосяних фолікулів. Ці прояви аналогічні тим, що виникають при нестачі вітаміну A. У практичній медицині з метою профілактики атеросклерозу використовують препарати незамінних жирних кислот – лінетол і лінол.

**Водорозчинні вітаміни.** До водорозчинних інші вітаміни (C, P, H) і вітаміноподібні водорозчинні сполуки. На противагу жиророзчинним вітамінам, які відіграють у клітинах роль модуляторів клітинних мембран, водорозчинні вітаміни є основними коферментами або входять до складу коферментів різних ферментних систем. Водорозчинні вітаміни в тканинах зв'язані з білками, не мають провітамінів і не викликають гіпервітамінозів.

***Вітамін B<sub>1</sub>*** (тіамін) – перший вітамін, одержаний у кристалічному стані Функом. Його молекула складається з піримідинового та тiazолового кілець, зв'язаних між собою через  $\text{CN}_2$ -групу.

Добова потреба в тіаміні для дорослої людини складає 1-3 мг. Міститься він в хлібі грубого помолу, горосі, квасолі, а також тваринних продуктах: печінці, м'ясі та інших. Всмоктується в тонкому кишечнику і з потоком крові надходить у печінку, де під впливом ферменту тіамінфосфокінази фосфорилується до тіамінфосфату, тіаміндифосфату та тіамінтрифосфату. Із печінки тіамін розноситься в різні органи. Найбільше його є в м'язах (до 50 %), а решта – в печінці та інших органах і тканинах.

Тіаміндифосфат (кокарбоксілаза) входить як кофермент до складу піруватдегідрогенази, альфа-кетоглутаратдегідрогенази і транскетолази. Завдяки цьому бере участь в окисненні пірувату й альфа-кетоглутарату

в мітохондріях, а отже, у вилученні енергії з продуктів розщеплення вуглеводів, білків та жирів. Транскетолаза забезпечує перебіг неокиснювальної фази пентозофосфатного циклу, який призводить до нагромадження НАДФН<sub>2</sub> і рибозо-5-фосфату. За рахунок цього, вітамін В<sub>1</sub> необхідний для синтезу жирних кислот, холестерину, стероїдних гормонів, знешкодження токсичних речовин, ліків тощо. А рибозо-5-фосфат використовується для синтезу нуклеїнових кислот, нуклеотидних коферментів, нуклеотидів.

У мозковій тканині знаходиться в достатній кількості тіамінтрифосфат, що має відношення до синаптичної передачі нервових імпульсів.

Гіповітаміноз В<sub>1</sub> характеризується зниженням вмісту названих вище коферментів у тканинах і, як наслідок, послабленням активності транскетолази та дегідрогеназ кетокислот. Саме тому вміст піровиноградної та альфа-кетоглутарової кислот підвищується в крові й сечі, зменшується використання їх в енергозабезпеченні тканин, насамперед мозку (мозкова тканина живиться переважно вуглеводами). Через нестачу НАДФН<sub>2</sub> і рибозо-5-фосфату, що викликано пригніченням транскетолазної реакції, загальмовуються процеси біосинтезу, зокрема замісних амінокислот. Тому, в обміні речовин процеси катаболізму будуть переважати над анаболізмом.

Через нестачу вітаміну В<sub>1</sub> в організмі розвивається ряд патологічних проявів, які називаються бері-бері. Зміни спостерігаються з боку метаболізму і функцій органів травлення, серцево-судинної, нервової та м'язової систем. Розлади шлунково-кишкового тракту проявляються у вигляді різкого зменшення апетиту, зниження секреції шлункового соку і соляної кислоти, атонії кишечника, в'ялих закріпів. Характерними рисами бері-бері є різка атрофія м'язової тканини, зниження скоротливої здатності скелетних м'язів (виражена м'язова слабкість). Спостерігаються зменшення сили серцевих скорочень, розширення правого шлуночка, тахікардія і гостра серцево-судинна недостатність.

Неврологічними ознаками нестачі вітаміну В<sub>1</sub> найчастіше є такі зміни: поступове зниження периферичної чутливості, втрата деяких периферичних рефлексів, сильний біль по ходу нервів, корчі, розлади вищої нервової діяльності (страх, зниження інтелекту, галюцинації). Припускають, що бері-бері в країнах, де харчуються полірованим рисом, не є проявом чистого гіповітамінозу В<sub>1</sub>, а є наслідком нестачі в продуктах харчування цілого ряду вітамінів (поліавітаміноз), зокрема

B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, PP, C та інших. У Європі гіповітаміноз описаний у вигляді енцефалопатій (синдром Верніке) або ураження серцево-судинної системи (синдром Вейса). При гіповітамінозі B<sub>1</sub> видше виникають розлади в шлунково-кишковій системі й порушення психіки, настають зміни серцево-судинної та м'язової систем. Дещо пізніше розвиваються ураження периферичної нервової системи (розлади чутливості, біль по ходу нервів та інші). Ці зміни завершуються контрактурами, атрофією та паралічами нижніх, а потім і верхніх кінцівок.

Окремою формою тіамінової недостатності є уроджені порушення метаболізму вітаміну, наприклад тіамінзалежна анемія. У медицині використовуються тіамін і тіаміндифосфат (кокарбоксілаза) для покращання засвоєння вуглеводів, у лікуванні цукрового діабету, гіповітамінозів, дистрофій міокарда, уражень м'язів та центральної і периферичної нервової системи.

**Вітамін B<sub>2</sub> (рибофлавін)** складається з трициклічної сполуки ізоалоксазину та спирту рибітолу (похідного рибози). Надходить в організм із продуктами харчування, частково синтезується кишковими мікроорганізмами. Найбільше вітаміну B<sub>2</sub> міститься в печінці, нирках, домашньому сирі, жовтку курячого яйця. Добова потреба його для дорослої людини становить 1-3 мг. Всмоктується рибофлавін у тонкому кишечнику за допомогою простої дифузії. У тканинах організму він перетворюється на коферменти ФМН і ФАД, які входять до складу флавінових ферментів, що беруть участь у багатьох окиснювальних реакціях клітин: передачі електронів і протонів у дихальному ланцюзі, окисненні пірувату, альфа-кетоглутарату, жирних кислот, біогенних амінів, альдегідів тощо.

Відомо близько 30 флавінових ферментів, з яких тільки деякі містять як кофермент ФМН; небілкова частина решти флавопротеїнів представлена ФАД. Усі флавінові коферменти в окисненій формі забарвлені в жовто-оранжевий колір, мають характерні смуги поглинання з максимумом у ділянках 370 і 450 нм. При відновленні флавінових коферментів два атоми водню приєднуються до двох атомів азоту ізоалоксазинового кільця. Відновлені ферменти можуть окиснюватися киснем повітря.

Флавінові коферменти входять до складу двох різновидів ферментів: перші з них (цитохромредуктази) не взаємодіють із киснем повітря й окиснюються за допомогою системи цитохромів; другі – легко взаємодіють із киснем, утворюючи при цьому пероксид водню. Сюди відносяться альдегідоксидазксантинооксидаза, оксидази

амінокислот. У клітинах кінцевим акцептором електронів від флавінових дегідрогеназ служить цитохромна система. Деякі флавінові дегідрогенази, крім ФМН і ФАД, містять ще комплексно зв'язані метали, наприклад, молібден або залізо.

Гіповітаміноз  $B_2$  характеризується зниженням вмісту коферментів, насамперед ФМН, що проявляється пригніченням процесів тканинного дихання і спричиняє затримку росту, посилений розпад тканинних білків. Досить специфічними симптомами для гіповітамінозу  $B_2$  є ураження епітелію слизових, шкіри і рогівки ока: сухість слизових губ, порожнини рота. Слизова рота яскраво-червоного кольору, в його кутиках і на губах тріщини, лущення шкіри на обличчі, сухість кон'юнктиви, її запалення, проростання судинної сітки в рогівку. Васкуляризація рогівки полегшує надходження кисню в її центральну безсудинну зону та є проявом компенсації функції рогівки, викликаної дефіцитом флавінових коферментів, необхідних для окисно-відновних процесів.

У медицині рибофлавін застосовується при гіповітамінозі  $B_2$ , а також для лікування захворювань шкіри, очей, спричинених іншими чинниками, для прискорення загоювання ран, виразок, а також для лікування уражень печінки, при отруєнні чадним газом тощо.

**Вітамін  $B_3$**  (від грец. *pantothen* – скрізь присутній, всеохоплюючий) значно поширений у природі. Він необхідний для життєдіяльності мікроорганізмів, комах, рослин, тварин і людини. За хімічною структурою пантотенова кислота є сполукою, утвореною з масляної кислоти, яка в альфа- і гамма-положеннях містить ОН-групи, а в бета-положенні – дві  $CH_3$ -групи, з'єднані амідним зв'язком із бета-аланіном.

Джерелом пантотенової кислоти для людини є кишкові мікроорганізми і продукти харчування. Найбільше її міститься в дріжджах, печінці, курячих яйцях, молоці, м'ясі, стручкових тощо. Добова потреба у вітаміні  $B_3$  для дорослої людини складає приблизно 10 мг. Біологічна функція пантотенової кислоти: вона входить до складу коферменту А (кофермент ацилювання). Кофермент А утворюється в результаті приєднання до  $COOH$ -групи бета-аланіну пантотенової кислоти залишку тіоетиламіну та залишку АДФ до гамма-ОН-групи масляної кислоти.

Функціонально активною групою коензиму А (КоА) є кінцева сульфгідрильна група, яка може зазнавати ацилювання з утворенням ацилКоА або знаходитися в деацильованому стані КоА-SH. Крім того,

вітамін В<sub>3</sub> входить до складу фосфопантотеїну, що є коферментом ацилпереносного білка синтетази жирних кислот.

Таким чином, значення пантотенової кислоти пояснюється участю 2-х коферментів у багатьох каталітичних процесах, зокрема таких, як окиснення жирних кислот, кетокислот, біосинтез жирних кислот, холестерину, стероїдних гормонів, кетонових тіл, ацетилхоліну. Саме за участь коферменту А в багатьох процесах обміну вуглеводів, жирів і білків його називають основним коферментом у клітинах.

Гіповітамінозу В<sub>3</sub> у людини не виявлено. Але шляхом введення тваринам і людям-добровольцям антивітамінів, які заміщують у ферментативних реакціях пантотенові коферменти і викликають дефіцит пантотенової кислоти, встановлено, що її недостатність проявляється сповільненням окиснення піровиноградної й альфа-кетоглутарової кислот, ураженням шкіри, посивінням волосся, порушенням функцій центральної нервової системи, зниженням пристосування до факторів зовнішнього середовища.

У медицині використовують пантотенат кальцію і КоА для лікування захворювань шкіри, уражень печінки, міокардіодистрофій, а також у парфумерії.

**Вітамін В5 (РР, нікотинамід).** Вітамінну дію проявляє нікотинова кислота (умовно її називають ніацином, щоб не плутати з ніотином, що знаходиться в тютюні й ніколи не перетворюється в нікотинову кислоту). Фізіологічна назва вітаміну РР походить від італ. слова *preventive pelagra* – попереджує пелагру, – оскільки при його відсутності розвивається захворювання, відоме під назвою пелагра. За структурою вітамін РР є похідним гетероциклічної сполуки піридину.

Нікотинова кислота досить поширена в рослинних і тваринних продуктах. Для людини основним її джерелом є хліб, картопля, рис, м'ясо, печінка, нирки, морква та інші продукти. Добова потреба в ніацині для дорослої людини становить приблизно 25 мг. Гіповітаміноз В<sub>5</sub> розвивається в тих людей, котрі харчуються переважно продуктами, виготовленими з кукурудзи, і дуже мало вживають молочних і м'ясних продуктів. Пізніше було виявлено, що в молочних і особливо в м'ясних продуктах є багато незамінної амінокислоти триптофану, з якої може утворюватись нікотинова кислота. Отже, в продуктах тваринного походження знаходиться в підвищеній концентрації як сам вітамін РР, так і речовини, з яких він утворюється. Всмоктується вітамін РР у тонкій кишці простою дифузією. З еритроцитів він потрапляє в кров, якою переноситься в печінку та інші органи. У клітинах нікотинова



кислота перетворюється в НАД<sup>+</sup> і НАДФ<sup>+</sup>. Процес утворення НАД<sup>+</sup> здійснюється під впливом специфічних пірофосфорилаз, розміщених як у цитоплазмі, так і в мітохондріях. НАДФ утворюється в цитоплазмі з НАД<sup>+</sup> за допомогою специфічної кінази. НАД<sup>+</sup> і НАДФ виявлені в усіх типах клітин: у клітинах печінки приблизно 60 % усього вмісту НАД<sup>+</sup> знаходиться в мітохондріях, а 40 % – у цитоплазмі. Обидва коферменти легко окиснюються і відновлюються за допомогою специфічних дегідрогеназ. В окисненому стані НАД<sup>+</sup> має вузьку смугу поглинання в ультрафіолетовій частині спектра з максимумом на довжині хвилі 260 нм. У відновленому стані виникає друга смуга при 340 нм, при одночасному зменшенні інтенсивності смуги при 260 нм.

Отже, вітамін В<sub>5</sub> бере участь в енергозабезпеченні клітин і в знешкодженні шляхом окиснення природних та чужорідних речовин (монооксигеназний ланцюг окиснення). НАДФН<sub>2</sub> як донор атомів водню використовується в біосинтетичних відновних реакціях (синтез жирних кислот, холестерину, стероїдних гормонів та ін.). Також НАД<sup>+</sup> є субстратом для реакції синтезу полі-АДФ-рибози. Цей процес має відношення до регуляції утворення нуклеїнових кислот у клітинному ядрі. НАД<sup>+</sup> і НАДФ<sup>+</sup> виступають також у ролі алостеричних ефекторів ферментів енергетичного обміну.

Недостатність ніацину проявляється захворюванням, що називається пелагрою. Важливо зазначити, що гіповітаміноз В<sub>5</sub> супроводжується одночасним гіповітамінозом В<sub>2</sub> та В<sub>6</sub>. Це пов'язано з тим, що для утворення нікотинової кислоти з триптофану потрібні коферменти рибофлавіну та піридоксину.

У хворих на пелагру мало змінюються окисні енергозабезпечувальні процеси. Очевидно, для їх здійснення в клітинах необхідна незначна кількість коферментів. Оскільки НАД<sup>+</sup> і НАДФ<sup>+</sup> беруть участь у синтетичних процесах відтворення нуклеїнових кислот, то нестача нікотинової кислоти позначається на нормальному поділі клітин швидко проліферуючих тканин (шкіра, слизові). Тому, пелагра супроводжується дерматитами на ділянках шкіри, доступних дії сонячних променів (фотодерматити), порушенням травлення (діарея), атрофією і болючістю язика. При тяжких формах хвороби спостерігаються крововиливи протягом усього шлунково-кишкового тракту. Частими проявами гіповітамінозу є також порушення інтелекту (деменція) і функції периферичних нервів (неврити). У медицині нікотинову кислоту та її амід використовують для лікування пелагри,

дерматитів, викликаних іншими чинниками, невритів, дистрофій серцевого м'яза, а також у клініці як судинорозширювальний засіб.

**Вітамін В<sub>6</sub> (піридоксин, антидерматитний).** Термін вітамін В<sub>6</sub> включає три речовини – піридоксол (піридоксин), піридоксаль, піридоксамін, які відрізняються між собою функціональними групами в 4 положенні піридинового ядра: піридоксол має спиртову групу, піридоксаль містить альдегідну групу, а піридоксамін – амінометильну.

Вітамін В<sub>6</sub> у великій кількості міститься в продуктах рослинного і тваринного походження. Для людини джерелом вітаміну В<sub>6</sub> є кишкові бактерії, а також хліб, горох, квасоля, картопля, м'ясо, печінка, нирки й ін.; в меншій кількості – капуста й морква. Добова потреба у вітаміні В<sub>6</sub> для дорослої людини складає в середньому 2-3 мг. Всмоктується вітамін у тонкій кишці простою дифузиею. З ентероцитів він потрапляє в кров, а звідси переноситься до різних тканин, де під впливом специфічних кіназ піридоксаль і піридоксамін фосфорилуються і перетворюються в піридоксальфосфат та піридоксамінфосфат.

Біологічна роль вітаміну В<sub>6</sub> пов'язана з коферментами (піридоксальфосфатом та піридоксамінфосфатом), які знаходяться в усіх клітинах організму. З участю вітаміну В<sub>6</sub> у складі коферменту піридоксальфосфату відбуваються реакції трансамінування амінокислот та окиснення біогенних амінів, декарбоксілювання амінокислот та їх ізомеризація, синтез нікотинаміду з триптофану, біосинтез гему, гамма-аміномасляної кислоти й ін. Піридоксальфосфат входить до складу майже всіх класів ферментів. Звідси зрозуміло, що при нестачі вітаміну В<sub>6</sub> можуть спостерігатися численні порушення обміну речовин, зокрема амінокислот.

Піридоксинова недостатність може спостерігатися в дітей і проявлятися підвищеною збудливістю центральної нервової системи і періодичними судомою. Причиною таких змін є недостатня кількість гальмівного медіатора центральної нервової системи гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), що утворюється з глютамінової кислоти під впливом ферменту декарбоксилази з участю коферменту піридоксальфосфату.

В дорослих людей гіповітаміноз може виникати при тривалому лікуванні туберкульозу протитуберкульозним препаратом ізоніазидом, який за своєю природою є антагоністом (антивітаміном) піридоксалу. У таких хворих спостерігається також підвищена збудливість центральної нервової системи, виникають поліневрити і спостерігаються ураження шкіри, характерні для гіповітамінозу РР. У медицині

піридоксин використовують для лікування хворих на гіповітаміноз В<sub>6</sub>, для профілактики побічної дії ізоніазиду, лікування невритів, дерматитів, токсикозів вагітності (знешкоджує біогенні аміни), порушень функції печінки, піридоксинзалежних уроджених анемії.

**Вітамін В<sub>10</sub>** (фолієва кислота, фоліацин, антианемічний). За хімічною природою це птероїлглутамінова кислота, в основі її будови лежать залишки циклічної сполуки птерину, параамінобензойної та глютамінової кислот. Назва «фолієва кислота» походить від латинського слова *folium*, що означає лист; уперше виділена з листя шпинату, потім – з печінки.

Фолієва кислота необхідна для нормального росту тварин і мікроорганізмів, звідки пішла ще одна її назва – фактор росту. Фолієву кислоту, або вітамін В<sub>10</sub>, називають ще вітаміном М, необхідним для нормального кровотворення в мавп; вітаміном В<sub>с</sub>, необхідним для нормального росту курчат (індекс "С" від англ. *chicken* – курча). На даний час доведено, що стимулювання росту під впливом вітаміну В<sub>10</sub> відбувається за рахунок параамінобензойної кислоти, що входить до складу вітаміну В<sub>10</sub>.

Для дорослої людини добова потреба в цьому вітаміні складає 0,2-0,5 мг. Основним джерелом фолієвої кислоти для людини є рослинна і тваринна їжа. Багато її міститься в листках рослин, овочах, фруктах, а також у печінці та м'ясі. Додатковим джерелом фолієвої кислоти є і мікрофлора кишечника. В організмі дорослої людини міститься 7-12 мг цієї кислоти, з них більше половини – в печінці, нирках і слизовій кишечника. Всмоктується фолієва кислота в тонкій кишці, де з неї утворюється тетрагідрофолієва кислота (ТГФК).

Фолієва кислота має відношення до біосинтезу азотистих основ нуклеїнових кислот, креатину, метіоніну, гліцину, серину й ін. Оскільки, ці речовини є необхідним компонентом біосинтезу білків і нуклеїнових кислот, стає зрозумілим значне порушення обміну речовин, поділу клітин та зупинка росту організму при нестачі фолієвої кислоти.

Нестача фолієвої кислоти проявляється у вигляді мегалобластичної анемії: спостерігаються зменшення кількості еритроцитів, зниження вмісту гемоглобіну в периферичній крові, з'являються великі клітини (мегалобласти), настає зменшення кількості лейкоцитів (лейкопенія). Мегалобластична анемія найчастіше є результатом нестачі вітаміну В<sub>10</sub> чи В<sub>12</sub> або одночасно обох. Нестача цих вітамінів відбивається, насамперед, на біосинтезі ДНК у

кровотворних клітинах, що зазнають швидкого поділу і проліферації (не утворюються тимідилова кислота, пуринові нуклеотиди, порушується метилювання нуклеїнових кислот і, як наслідок, змінюється еритропоез). У практичній медицині фолієву кислоту використовують для лікування мегалобластичної анемії, отруєнь метиловим спиртом (включає в обмін формільний радикал), для стимуляції проліферації клітин.

**Вітамін  $B_{12}$  (ціанокобаламін, антианемічний)** – один із найскладніших за структурою вітамінів. Молекула його складається із двох частин: хромофорної (тетрапірольна сполука, подібна до гему, так зване коринове ядро, що містить кобальт) і нуклеотидної.

Вітамін  $B_{12}$  здатні утворювати лише мікроорганізми, він не синтезується ні в рослинах, ні в тваринних організмах. Основним джерелом вітаміну  $B_{12}$  для людини є продукти тваринного походження – печінка, нирки, серце, м'ясо та ін. Частково він синтезується мікрофлорою кишечника за умов надходження з їжею кобальту. Добова потреба у вітаміні  $B_{12}$  для дорослої людини складає 2,5-5 мкг.

Всмоктування кобаламіну відбувається в тонкій кишці. Але для цього необхідний так званий внутрішній фактор Кастла, що утворюється в обкладкових клітинах шлунка. За своєю природою він є глікопротеїн, який має здатність вибірково зв'язуватись з вітаміном  $B_{12}$ . Комплекс вітамін  $B_{12}$ –внутрішній фактор заноситься в кишечник, тут відбувається приєднання його до специфічних рецепторів мембран ентероцитів, перенесення через мембрану і всмоктування. При потраплянні кобаламіну в кров глікопротеїн відщеплюється від комплексу. У крові кобаламін переноситься спеціальними транспортними білками (транскобаламіном I і транскобаламіном II), що відносяться до альфа- і бета-глобулінів.

Вітамін  $B_{12}$  функціонально тісно пов'язаний із фолієвою кислотою, разом з якою він сприяє синтезу метіоніну, утворенню креатину, пуринових і піримідинових основ, амінокислот, білків, нуклеїнових кислот і ін. Кофермент дезоксиаденозилкобаламін у складі ферменту метилмалоніл КоА-мутази перетворює метилмалоніл-КоА в сукциніл-КоА. Ця реакція має місце в завершальній стадії окиснення жирних кислот з непарною кількістю вуглецевих атомів у циклі Кребса, окисненні бокового ланцюга холестерину, тиміну, амінокислот (метіонін, ізолейцин, треонін, валін). Встановлено, що кобаламін сприяє депонуванню та утворенню коферментних форм фолієвої кислоти і за

рахунок цього бере участь у синтезі ДНК і проліферації кровотворних клітин.

Гіповітаміноз  $B_{12}$  виникає найчастіше як ускладнення гастриту, зокрема при гіпо- або анацидних гастритах, після оперативного видалення шлунка чи частини його, де виробляється внутрішній фактор. Тому, вітамін  $B_{12}$  не всмоктується, він виводиться з калом і як наслідок розвивається злаякісна анемія Адісона-Бірмера. Порушення кровотворення при цьому гіповітамінозі аналогічні тим, що мали місце у хворих з дефіцитом фолієвої кислоти. Але при нестачі кобаламіну спостерігається підвищення виділення з сечею метилмалонової кислоти, яка не засвоюється; можливі також ураження задніх і бокових стовпів спинного мозку (фунікулярний мієлоз). Кобаламіни застосовуються для лікування мегалобластичної анемії, уражень спинного мозку і периферичних нервів. Найдоцільніше використовувати кобаламіни в поєднанні з фолієвою кислотою і залізом, позаяк вони необхідні для синтезу гемоглобіну в кровотворних органах.

### ***Вітамін С (аскорбінова кислота, антискорбутний).***

Аскорбінова кислота має 6 атомів вуглецю. За рахунок дисоціації 2-х гідроксилів біля 2- і 3-го вуглецевих атомів аскорбінова кислота проявляє сильнокислотні властивості. Втрачаючи два атоми водню, аскорбінова кислота переходить в дегідроаскорбінову, тобто може вступати в окисно-відновні реакції, при яких буде віддавати або приєднувати від інших сполук атоми водню. Аскорбінова кислота наявна в тканинах всіх тварин і вищих рослин.

У людини, мавпи та морських свинок аскорбінова кислота не синтезується. Середньодобова потреба людини у вітаміні С складає 80-100 мг. Основним його джерелом є овочі, фрукти, ягоди. Найбільше аскорбінової кислоти міститься в шипшині, чорній смородині; з овочів багаті нею капуста, помідори, червоний перець, картопля і ін. Всмоктується вона у всьому шлунково-кишковому тракті, але найкраще в тонкій кишці простою дифузиею. У тканинах аскорбінова кислота зв'язується з білками. Вона буває вільною і вступає в окисно-відновні реакції. Найбільшу кількість аскорбінової кислоти виявлено в печінці, надниркових залозах, легенях.

У процесі метаболізму аскорбінова кислота перетворюється в дегідроаскорбінову, що спричиняється різними чинниками, зокрема киснем, метиленовою синькою, перекисом водню та ін. Цей процес не супроводжується зниженням вітамінної активності. Але

дегідроаскорбінова кислота є не дуже стійкою сполукою і тому в слабколужному або нейтральному середовищі перетворюється в дикетогулонову кислоту, що не проявляє вітамінних властивостей. Дикетогулонова кислота підлягає дальшому окисненню з розривом вуглецевого ланцюга і утворенням щавлевої і L-треонової кислот, що виділяються з сечею як кінцеві продукти метаболізму.

Біологічну роль аскорбінової кислоти найчастіше пов'язують з участю в окисновідновних процесах. Але ферментів, у яких кислота відігравала б роль коферменту, досі не виявлено. Встановлено, що вона служить донором водню для відновлення різних біологічних субстратів. Зокрема відомо, що аскорбінова кислота може відновлювати дисульфідні зв'язки до сульфідних груп, активуючи цим самим ряд ферментів. В свою чергу дегідроаскорбінова кислота може ферментативно відновлюватись у тканинах організму за участю глутатіону. Біологічна роль аскорбінової кислоти тісно пов'язана з обміном білків, вуглеводів, мінеральних речовин. За участю аскорбінової кислоти перебігають процеси гідроксилювання з утворенням цілого ряду біологічно активних речовин. Так, через гідроксилювання триптофан перетворюється в 5-гідрокситриптофан, який служить основою для утворення медіатора серотоніну. Аскорбінова кислота необхідна для процесів гідроксилювання під час перетворення холестерину в стероїдні гормони, для перетворення 3,4-дигідроксифенілетиламіну в норадреналін. Вона сприяє звільненню заліза із феритину та трансферину, що забезпечує проникнення його в тканини. В кишечнику за участю аскорбінової кислоти відбувається відновлення  $Fe^{3+}$  до  $Fe^{2+}$ , що необхідно для його всмоктування. Відновлення фолієвої кислоти до коферментної форми ТГФК також відбувається за участю аскорбінової кислоти. Без аскорбінової кислоти не відбувається процес гідроксилювання проліну і лізину, а отже, і перетворення проколагену в колаген, який є головним позаклітинним компонентом сполучної тканини.

Завдяки участі аскорбінової кислоти в багатьох біохімічних процесах при обмеженому її надходженні розвивається ряд метаболічних порушень та клінічних проявів. Нестача в організмі аскорбінової кислоти відома під назвою цинги, або скорбуту, яка в минулі століття нерідко мала характер епідемії. Найхарактернішою ознакою гіповітамінозу С є втрата організмом здатності виробляти основну міжклітинну "цементуючу" речовину – колаген. Порушується також синтез глікопротеїнів (мукополісахаридів), що призводить до

ураження судинних стінок і опорних тканин. Зміни спостерігаються в першу чергу в кровоносній системі: судини стають ламкими і проникними, що супроводжується дрібними крововиливами під шкіру і в шкіру – так звані петехії. Можливі крововиливи в слизові оболонки та внутрішні органи. Одночасно з'являється кровоточивість із ясен, деполімеризація і руйнування одонтобластів і остеобластів, що призводить до розхитування та випадання зубів. У хворих на цингу також спостерігаються набряки нижніх кінцівок, болі під час ходьби, болі в серці, серцебиття, задишка, загальна слабкість, схуднення. Як ускладнення гіповітамінозу С у хворих може розвинути анемія – не використовується залізо і фолієва кислота в процесі гемопоезу. В медицині аскорбінову кислоту застосовують для стимуляції регенеративних процесів, ураження сполучної тканини і, звичайно, для профілактики та лікування цинги.

**Вітамін Р (біофлавоноїди, фактор проникності, капіляррозміцнювальний)** – це група речовин рослинного походження, що відносяться до поліфенолів. Назва вітаміну Р походить від угорського слова *paprika*, що означає червоний перець, в якому він знаходиться, та англійського слова *permeation* – проникність, що вказує на дію вітаміну. В основі будови вітаміну Р лежить флавіон – циклічна сполука, що містить в своєму складі фенольні залишки, кетогрупи, гідроксигрупи в циклах. Нині біофлавоноїди інтенсивно вивчаються для з'ясування механізму їх біологічної дії. Представниками цієї групи можуть бути гесперидин (або цитрин), який одержують із цедри цитрусових; рутин, що добувається із листя гречки; катехіни, що одержують із листя чаю. Всі вони використовуються в практичній медицині.

Біофлавоноїдами організм людини забезпечується за рахунок рослинної їжі (їх багато в ягодах і фруктах, зокрема в чорній смородині, чорноплідній горобині, яблуках, лимонах, шипшині, чаю і ін). Добова потреба людини у вітаміні Р складає близько 50-75 мг, але в клініці з лікувальною метою вітамін Р призначають в дозі 100-200 мг.

Механізми впливу біофлавоноїдів на обмін речовин ще досконало не вивчений. В тканинах біофлавоноїди можуть використовуватись на побудову біологічно активних сполук і через них впливати на обмін речовин. Припускають можливість утворення з біофлавоноїдів убіхінону, якому належить важлива роль в окисновідновних процесах у мітохондріях. Доведено, що Р-вітамінні речовини функціонально пов'язані з аскорбіновою кислотою. Обидва вітаміни створюють єдину

окисно-відновну систему, в якій кожен із них доповнює дію іншого. Так, якщо вітамін С сприяє утворенню колагену, то вітамін Р, інгібуючи гіалуронідазу, захищає гіалуронову кислоту і колаген від деполімеризації (розщеплення); якщо вітамін С сприяє утворенню адреналіну, то вітамін Р захищає його від окиснення. Крім того, вітамін Р захищає від окиснення і саму аскорбінову кислоту, чим створює умови для її тривалішої дії.

Таким чином, капіляроскріплюючі кровоспинні механізми в організмі людини функціонують завдяки поєднаній дії обох вітамінів – Р і С. Подібну дію вони мають і на тканинне дихання та вільнорадикальне окиснення. Якщо на перше обидва вітаміни мають стимулювальний вплив, то стосовно перекисного окиснення вони виступають як антиоксидники.

Біофлавоноїди застосовують для лікування захворювань, що супроводжуються ламкістю судин і підвищеною проникністю капілярів, алергічних проявів. Застосовують як самі флавоноїди (рутин, гесперидин, кверцетин), так і їх комплекси з аскорбіновою кислоту – аскорутин, галаскорбін, катехіни чаю з аскорбіновою кислоту. Встановлено, що поєднане застосування вітамінів С і Р покращує лікувальний ефект і є добрим засобом для профілактики гіповітамінозів.

**Вітамін Н (біотин, антисеборейний).** На початку ХХ ст. було встановлено, що згодовування тваринам сирого яєчного білка викликає токсичні зміни в їх організмі з вираженими явищами гострого дерматиту. Захворювання супроводжувалось відшаруванням і лущенням шкіри, випаданням шерсті і ненормальною позою тварин. Речовину, яку вдалось виділити із яєчного жовтка, що послаблювала або і виліковувала тварин з названими токсичними проявами, було названо біотином (від грецького "біос" – життя), або вітаміном Н (від нім. haut – шкіра). Трохи пізніше цей вітамін було отримано із дріжджового екстракту та печінки. Щодо речовини, яка міститься в сирому яєчному білку, то нею виявився глікопротеїн, названий авідином. Він проявляє лужні властивості і утворює з біотином нерозчинний у воді комплекс, що не перетравлюється в шлунково-кишковому тракті.

За хімічною природою вітамін Н – це сполука, що складається із тіофену та імідазолу, до яких приєднана валеріанова кислота. Можна також розглядати біотин як сполуку, що утворилася в результаті конденсації сечовини із тіофенвалеріановою кислоту.



Біотин міститься майже в усіх продуктах рослинного і тваринного походження. У значній кількості знаходиться він в печінці, нирках, жовтку яйця, молоці. З рослинних продуктів біотин є в горосі, квасолі, шпинаті, цибулі, помідорах, картоплі. Крім того, він синтезується мікрофлорою кишечника. Добова потреба дорослої людини в біотині складає приблизно 150-200 мкг. Біотин їжі всмоктується в ентероцити після відщеплення від нього білка, з яким він зв'язаний в продуктах харчування. В крові біотин зв'язується з альбуміном і потрапляє в тканини, накопичується в печінці і нирках. Виводиться з організму з сечею і калом в незміненому вигляді.

У людини клінічні прояви біотинової недостатності вивчені мало. Це зв'язано з тим, що біотин в достатній кількості знаходиться в харчових продуктах, а також синтезується мікрофлорою кишечника. Біотинова недостатність може виникнути у людей, що вживають багато сирого яєчного білка або тривалий час лікуються сульфаніламидами чи антибіотиками, які пригнічують ріст бактерій в кишечнику. В таких випадках у людини розвивається запальне ураження шкіри (дерматит), що супроводжується надмірним виділенням сальними залозами сала, випаданням волосся, ураженням нігтів, болями у м'язах, сонливістю, депресією, втратою апетиту, іноді анемією. Але ці явища швидко минають після щоденного введення біотину. В медичній практиці вітамін Н використовують для лікування уражень шкіри, зокрема дерматозів.

**Вітаміноподібні речовини.** Поділ речовин на вітаміни і вітаміноподібні є умовним. За біологічною роллю вітаміноподібні речовини близькі до вітамінів, але вони потрібні організмові в значно більшій кількості, що досягається за рахунок як надходження із продуктами харчування, так і біосинтезу в тканинах організму.

**Убіхінон (кофермент Q)** в перекладі означає "скрізь присутній". Його виявляють в усіх живих організмах – рослинах, тваринах, грибах, мікроорганізмах. Він знаходиться тільки в мітохондріях клітин та аналогічних їм структурах бактерій. Убіхінон – це рухомий жиророзчинний субстрат, що, рухається між сусідніми ферментами, які вмонтовані в мембрані, і приймає або передає їм відновні компоненти (протони й електрони). При цьому убіхінон може брати участь у переносі одного електрона або 2-х, утворюючи відповідно семіхінон або гідрохінон. В організмі людини здійснюється повний синтез убіхінону із мевалонової кислоти та продуктів обміну фенілаланіну. Ознак нестачі убіхінону в людини не виявлено, але в деяких випадках убіхінон знаходить собі практичне застосування в медицині. Так, при деяких формах анемії в дітей, що важко піддаються лікуванню, використання убіхінону приводить до позитивних

результатів. Застосовують його і для лікування м'язових дистрофій і серцевої недостатності.

**Вітамін B<sub>4</sub> (холін).** Холін входить до складу фосфоліпідів холінфосфатидів, які є головними компонентами біологічних мембран. В організмі холін синтезується в складі холінфосфатиду із серинфосфатиду. Донатором метильних груп для утворення холіну служить метіонін або гліцин і серин. В нормі він синтезується в достатній кількості і тому не є справжнім вітаміном, але при нестачі білка в їжі розвивається вторинна холінова недостатність. Нестача холіну проявляється жировою інфільтрацією печінки, геморагічною дегенерацією нирок, порушенням процесів згортання крові. Отже, холін є важливим компонентом ліпотропної системи, що попереджує ожиріння печінки, до якої відносяться ще метіонін, серин, треонін, вітаміни B<sub>6</sub>, B<sub>10</sub>, B<sub>12</sub> та інші. Він входить до складу медіатора нервової системи ацетилхоліну. Крім того, холін бере участь в реакціях трансметилування під час біосинтезу метіоніну, фосфоліпідів та пуринових і піримідинових нуклеотидів. Холін також стимулює обмін жирів. Основним джерелом холіну для людини є м'ясо, печінка, нирки, багато його в таких рослинних продуктах, як капуста та злакові. Добова доза холіну для дорослої людини складає 250-600 мг. Частина потреб задовольняється за рахунок утворення його мікрофлорою кишечника. У практичній медицині холін застосовується для лікування уражень печінки, викликаних різними токсичними факторами або іншими причинами.

**Вітамін B<sub>8</sub> (інозит)** за хімічною структурою є шестиатомним циклічним спиртом, похідним циклогексану. Найбільше його міститься в печінці, м'ясі, яєчному жовтку, а також у зеленому горошку, грибах, картоплі, хлібі. Вважають, що на добу людині потрібно його 1,0-1,5 г, проте точна потреба людського організму у вітаміні B<sub>8</sub> не встановлена. Інозит входить до складу інозитфосфатидів усіх тканин, особливо багато його в мозку. Вітамін B<sub>8</sub> може також утворюватись в організмі людини; він потрібний для росту мікроорганізмів та для нормального розвитку і життєдіяльності тварин і людини.

Біологічну роль інозиту пов'язують із його участю в побудові біологічних мембран у складі інозитфосфатидів (цим пов'язана його ліпотропна дія). При нестачі інозиту в їжі у тварин розвивається жирове переродження печінки, яке швидко минає при додаванні його в раціон тварин. За участю інозиту відбувається перетворення урацилу в цитозин, що спостерігається під час біосинтезу нуклеотидів та нуклеїнових кислот. У людини інозит-гіповітаміноз не виявлений. У медицині застосовується як ліпотропний фактор, а також для лікування м'язових дистрофій.

**Вітамін N (ліпоєва кислота).** За хімічною структурою ліпоєва кислота – це монокарбонова кислота, побудовану з 8 атомів вуглецю, з яких шостий і восьмий зв'язані із сіркою (6,8-дитіолоктанова кислота). Завдяки здатності переходити із окисненої форми (-S-S) у відновлену ліпоєва кислота проявляє властивості коферменту в складі оксидоредуктаз. Амід ліпоєвої кислоти бере участь в окисненні піровиноградної та альфа-кетоглутарової кислот.

Для людини нестача ліпоєвої кислоти, як і добова потреба, не вивчені. В медицині застосовується ліпоєва кислота і її амід у хворих на цукровий діабет, з

ураженнями печінки. Ліпоєва кислота надходить з продуктами харчування, найбільше її міститься в дріжджах, м'ясних продуктах, молоці.

**Вітамін  $B_m$  (карнітин)** за хімічною природою є  $\gamma$ -триметиламін- $\beta$ -гідроксимаєляною кислотою. Вітамін  $B_T$  – розповсюджена речовина, найбільше якої міститься у м'ясних продуктах (назва походить від італ. *caro* – м'ясо). Добова потреба в ньому для людини становить приблизно 500 мг. Карнітин сприяє процесам окиснення жирних кислот і вилучення із них енергії в мітохондріях, що здійснюється завдяки участі карнітину в перенесенні залишків довголанцюгових жирних кислот через ліпідну фазу мембрани до матриксу мітохондрії. Існує припущення, що карнітин бере участь в переносі метильних груп. При деяких ураженнях скелетних м'язів може настати карнітинова недостатність. Застосування вітаміну  $B_T$  у великих дозах сприяє легшому перебігу захворювання. Призначають карнітин для стимуляції м'язової діяльності, зовнішньої секреції підшлункової залози.

**Вітамін  $B_{15}$  (пангамова кислота, антианоксичний)** виділений із насіння багатьох рослин. Звідси і пішла назва кислоти (від грец. *pan* – всюди, *gamē* – насіння). Пангамова кислота може служити донором метильних груп. Тому, вона проявляє ліпотропну дію, тобто захищає печінку від жирової інфільтрації та жирового переродження. Вона активує окислювальні процеси в організмі. Крім того, пангамова кислота має здатність зменшувати токсичну дію, викликану алкоголем, хлороорганічними сполуками, антибіотиками тетрациклінового ряду. Відомо, що вона має відношення до біосинтезу холіну, метіоніну та креатину. Джерелом пангамової кислоти для людини є печінка, насіння рослин, дріжджі і ін.

Потреба людини в цьому вітаміні для людини не встановлена. З лікувальною метою його вводять у дозі 100-300 мг на добу. Застосовують пангамову кислоту як ліпотропний засіб при атеросклерозі, жировій інфільтрації печінки та в інших випадках.

**Вітамін  $U$  ( $S$ -метилметіонін, антивиразковий).** Назва вітаміну походить від латинського слова *ulcus*, що означає виразка. Назва така пояснюється тим, що із капустиного соку було виділено речовину, яка призупинює розвиток експериментальної виразки шлунка. Пізніше ця речовина була виділена в кристалічному стані. Вітамін, одержаний в кристалічному стані із соку капусти, значно ефективніший для лікування виразкової хвороби, ніж сам сік. Він стимулює загоювання виразки, зменшує болі, покращує стан хворого, тому широко застосовується для лікування виразки шлунка, дванадцятипалої кишки та гастритів. Вітамін  $U$  служить активним донором метильних груп і, подібно до метіоніну, сприяє синтезу холіну, креатину, холінфосфатидів. Джерелом вітаміну для людини є свіжа капуста, петрушка, редька, цибуля, перець, фрукти й ін.

**Вітамін  $B_{13}$  (оротова кислота, фактор росту)** синтезується в організмі із аспарагінової кислоти та карбамоїлфосфату на шляху утворення піримідинових нуклеотидів. Завдяки цьому вона стимулює синтез білка, поділ клітин, ріст і розвиток тваринних і рослинних організмів. Свою анаболічну дію оротова кислота проявляє разом із вітаміном  $B_{12}$  і фолієвою кислотою. Недостатності оротової кислоти для людини не встановлено. В практичній медицині оротову

кислоту застосовують для стимуляції росту недоношених дітей, для підсилення регенеративних процесів під час лікування інфаркту міокарда, дистрофій м'язів.

Відоме захворювання, в основі якого лежить спадкове порушення перетворення оротової кислоти в уридинмонофосфат, що йде на побудову ДНК. Це захворювання – оротацидурія, при якій з сечею людина втрачає дуже багато оротової кислоти, що супроводжується "піримідиновим голодом". Лікують таке захворювання постійним введенням уридину.

**Параамінобензойна кислота (ПАБК)** не є вітаміном для людини. Вона служить вітаміном для мікроорганізмів і стимулює їх ріст. Входить у структуру фолієвої кислоти, необхідної як для мікроорганізмів, так і для тварин і людини. У людини ПАБК використовується мікрофлорою кишечника для побудови фоліацину. Якщо мікроорганізми, в тому числі і патогенні, не будуть одержувати ПАБК, то в них призупиниться вироблення фоліацину, а отже, ріст і розмноження. Таке явище спостерігається при введенні в середовище існування мікроорганізмів лікарського засобу – сульфаніламідного препарату (аналога ПАБК). Сучасна медицина використовує велику кількість різних сульфаніламідних препаратів для лікування багатьох інфекційних захворювань.

**Антивітаміни.** Речовини, що здатні пригнічувати дію вітамінів і викликати стан авітамінозу навіть за умов достатнього забезпечення організму вітамінами, називаються антивітамінами. Антивітаміни найчастіше блокують активні центри ферментів, витісняючи з них відповідні вітаміни, що виконували роль коферментів. До недавнього часу антивітамінами вважалися речовини – структурні аналоги вітамінів, які після введення в організм викликали стан гіпо- або авітамінозу. Зараз серед антивітамінів розрізняють дві групи: 1) речовини, структурно подібні до вітамінів; 2) речовини, що відрізняються за структурою від вітамінів, але здатні модифікувати хімічну природу вітамінів і пригнічувати їх біологічну дію. Отже, антивітаміни можуть мати різні структури та механізм дії на вітаміни, тому до антивітамінів можна віднести і деякі ферменти, що мають здатність розщеплювати або зв'язувати вітаміни і цим позбавляти їх здатності проявляти свою дію. Наприклад, тіаміназа розщеплює молекулу вітаміну В<sub>1</sub>, аскорбатоксидаза розщеплює вітамін С, авідин зв'язує біотин в біологічно неактивний комплекс.

Структурно подібні антивітаміни є антиметаболітами, бо при взаємодії з апоферментами утворюють неактивний ферментний комплекс, нездатний до продовження реакції. Багато з них застосовується в лікувальній справі. Так, антивітамін (антагоніст) вітаміну К застосовується для пригнічення згортання крові з метою профілактики тромбозів; сульфаніламідни як антагоністи ПАБК – для лікування інфекційних захворювань. Деякі антивітаміни застосовуються для викликання експериментальних моделей гіпо- або авітамінозів. Наприклад, антивітамін вітаміну В<sub>1</sub> гідрокситіамін використовують в експериментах для відтворення тіамінової недостатності. Антивітаміни широко застосовують в медицині.

**Вікові особливості обміну речовин та енергії.** У дорослих спостерігається рівновага надходження та використання енергії.

Енергія міститься у продуктах, які споживають гетеротрофні організми. Поживні речовини мають не тільки енергетичне, а й пластичне значення. Вони використовуються для росту та самооновлення організму. Внутрішньоутробному періоду та періоду дитинства притаманні процеси синтезу росту, тому в ці періоди онтогенезу енергетичний обмін позитивний. Для організму, що росте, характерний позитивний білковий баланс, який супроводжується накопиченням в організмі азоту. Під час росту поживні речовини використовуються як будівельний матеріал, як джерело енергії для синтезу ферментів і нуклеїнових кислот. Енергетичні витрати організму складаються з основного обміну та робочих надбавок (витрати енергії та виконання фізичної роботи, на терморегуляцію та специфічно-динамічну дію їжі).

*Основний обмін.* З розрахунку на кг маси тіла (або на м<sup>2</sup> площі тіла) величина основного обміну (ВОО) у дітей вища, ніж у дорослих. Наприклад, у новонароджених – 50 ккал/кг на добу, в 1 рік даний показник становить 54, у 5 років – 46, а у дорослих – 25 ккал/кг на добу. Це пов'язано з підвищеною віддачею тепла, з вищою інтенсивністю синтетичних процесів, що вимагають енергії, з недосконалістю роботи всіх систем організму. В абсолютних значеннях з віком (паралельно збільшенню маси тіла) ВОО підвищується: у новонароджених 120 ккал/добу, в 1 рік – 580 ккал/добу, у 3 роки – 750 ккал/добу, у 5 років – 840 ккал/добу, в 10 років – 1120 ккал/добу, в 14 років – 1360 ккал/добу, а у дорослих – 1700 ккал/добу.

*Загальний обмін.* Подібно основному обміну, загальний обмін, що відображає інтегральні витрати енергії організмом в реальних умовах його існування, з розрахунку на кг маси тіла – з віком знижується, а в абсолютних значеннях – збільшується. Так, у новонароджених його відносна величина (ккал/кг/добу) складає 120, в 1–3 роки – 115, в 5 років – 100, в 10 років – 75, в 14 років – 50, а у дорослих – 42; абсолютна (ккал/добу) – відповідно 500, 1390, 1875, 2070, 2600, 2750 і 2860.

*Джерела енергії.* У плоду основним джерелом енергії є глюкоза; при цьому велику питому вагу займає анаеробний спосіб її використання, тобто гліколіз. У новонароджених інтенсивно використовується глікоген м'язів і печінки, глюкоза і жирні кислоти; спостерігається високий рівень глюконеогенезу. Інтенсивність гліколізу у дітей першого року життя на 30–35% вища, ніж у дорослих;

особливо вона висока в перші 3 місяці життя. У подальшому підвищується частка процесів аеробів; їх інтенсивність досягає максимальних значень до 9–11 років. З 12 років знову підвищується інтенсивність гліколізу, особливо в білих м'язових волокнах. Максимальне споживання кисню (з розрахунку на кг маси) досягає найбільших значень до 17 років, абсолютне максимальне споживання кисню – до 25 років, а максимальна анаеробна потужність – до 18–20 років.

*Потреба в білках.* Для дітей характерний позитивний азотний баланс, тобто ретенція азоту: у новонароджених в організмі залишається 50–70% уведеного білка, в 1–3 роки – 25,2%; у 11–14 років – 25,1%, а у дорослих – 7,6%. З розрахунку на кг маси тіла новонародженим необхідно 2,5г білку на добу, в 1 рік – 3,5г; у 3 роки – 4,0г; у 5 років – 3,5г; у 7 років – 3г; у 10 років – 2,5г; у 14–17 років – 1,7г; а дорослих – 1,4 г. У абсолютних значеннях потреба білка (г/добу) становить відповідно 10, 50, 60, 70, 80, 80, 95 і 90; половина з них – білки тваринного походження, що містять усі незамінні амінокислоти (лейцин, фенілаланін, лізин, валін, треонін, тріптофан, метіонін, лейцин, ізолейцин, цистин, гістидин). Вважається, що дітям особливо важливе надходження перших п'яти з них. При заняттях спортом, особливо на фоні значного збільшення м'язової маси, потреба в білках підвищується у 1,5–2,0 рази. Дефіцит білка в їжі викликає порушення інтелекту, знижує швидкість фізичного розвитку, зменшує імунітет і толерантність до стресів. При значному недоліку незамінних амінокислот у дітей розвиваються підвищена дратівливість, занепокоєння, яке потім змінюється млявістю, апатією і сонливістю. Надмірне введення білка також шкідливе для організму – в цьому випадку підвищується концентрація амінокислот у крові, виникає аміноацидурия, розвивається затримка розвитку, особливо, нервово-психічного.

*Потреба в жирах.* З розрахунку на кг маси тіла новонародженим необхідно 6 г жирів на добу, в 1 рік – 5,5 г; у 3 роки – 4,0 г; у 5 років – 3,5 г; у 7 років – 3,0 г; у 10 років – 2,5 г; у 14–17 років – 1,7 г; а дорослим – 1,4 г. У абсолютних значеннях потреба жирів складає відповідно – 25, 50, 60, 70, 80, 95 і 90 г/добу; причому, 15–20 % з них – частка жирів рослинного походження. До 6-річного віку щодня потрібно 6–12 г рослинного масла, молодшим школярам – 20 г, а старшим – 25 г. Проте, надмірне споживання жирів негативно впливає

на фізичний розвиток дітей; дефіцит жирів у пубертатному періоді приводить до порушення статевого дозрівання.

*Потреба у вуглеводах.* З розрахунку на кг маси тіла новонародженим необхідно 13 г вуглеводів на добу, в 1 рік – 13 г, у 3 роки – 16 г, у 5-річному віці – 14 г, у 7 років – 12 г, в 10 років – 10 г, в 14–17 років – 7 г, а дорослим – 5,7 г. У абсолютних значеннях потреба у вуглеводах складає відповідно 50, 150, 212, 272, 300, 320, 380 і 400–500 г/добу. У дітей першого року життя вуглеводи забезпечують 40 % добової калорійності їжі, в наступні вікові періоди – 60 %. Перші місяці життя потреба у вуглеводах задовільняється за рахунок молочного цукру (лактози), а при штучному вигодовуванні – за рахунок сахарози та мальтози. В цілому, у дітей грудного віку співвідношення білків, жирів та вуглеводів повинно становити відповідно 1:3:6, в 1-річному віці – 1:1,5: 3,7, а після 2 років – 1:1:4. При збільшенні фізичного навантаження, нервового перенапруження, при переохолодженні або перегріві, при різних стресах потреба дітей у вуглеводах зростає. Надлишок вуглеводів викликає ожиріння та порушення білкового обміну.

У дітей регуляція вуглеводного обміну менш досконала, ніж у дорослих. Зокрема, це виявляється в повільнішій мобілізації вуглеводних ресурсів, а також в меншій здатності зберігати необхідну інтенсивність обміну при фізичній роботі. Наприклад, при бігу на 500 м, при кросах у юних спортсменів зниження рівня глюкози в крові спостерігається частіше, ніж у дорослих спортсменів. Емоційно насичені заняття сприяють збереженню необхідного рівня глюкози в крові.

*Потреба у воді.* На частку води у новонароджених доводиться 75–80% маси тіла, в 1 рік – 70 %, в 5 років – 65–70 %, а у дорослих – 60–65 %. Тому, потреба у воді з розрахунку на кг маси тіла з віком знижується: новонародженим необхідно 80–100 г води на добу, в 1 рік – 120–140, в 3 роки – 100, в 5 років – 90, в 7 років – 90, в 10 років – 80, в 14–17 років – 60, а дорослим – 40–50. У абсолютних значеннях потреба у воді складає відповідно 300, 1300, 1500, 2000, 2200, 2400, 2500 і 2700 г води/добу; приблизно 50 % води повинна поступати у вигляді пиття.

*Потреба в мінеральних солях.* У новонароджених дітей мінеральні речовини складають 2,6 % маси тіла (у дорослих – 5 %). В цілому, добова потреба в мінеральних речовинах у дітей приблизно в 1,5–2 рази нижча, ніж у дорослих. Потреба в залізі у дітей вища, ніж у

дорослих, тобто вище 15–18 мг/добу. Відзначимо, що Ca, P, Mn, Mg необхідні для кровотворення, а саме: Mn – для розвитку статевих залоз, Zn – для зростання кісток і ендокринних залоз, F – для розвитку зубів. Найвища потреба в Ca спостерігається на 1-у році життя, а також в період статевого дозрівання.

*Потреба у вітамінах.* З розрахунку на кг маси тіла потреба у вітамінах для дітей вища, ніж для дорослих, але в абсолютних значеннях – нижча. Наприклад, для 6-річних дітей добова потреба вітамінів на 60–70% від потреб дорослих. При підвищенні розумової та фізичної активності потреба у вітамінах зростає.

*Особливості організації харчування дітей.* У новонароджених – грудне вигодовування: перші 7–8 днів необхідний об'єм молока (у мл) рівний приблизно  $(70 \times n)$ , де  $n$  – число днів; годування – через 3,5 години з нічним проміжком у 6,5 годин. Після 2–3 місяців інтервал між годуваннями становить 4 години, нічний проміжок – 6,5 – 8 годин. Після 5 місяців додатково до грудного вигодовування вводиться прикорм: спочатку овочеve пюре, потім 5% каші, згодом 8–10% каші; з 6–7 місяців – нежирний м'ясний бульйон, протерте свіже яблуко; у 7–7,5 міс. – м'ясний фарш; з 10 міс. – м'ясні фрикадельки; з 12 міс – парові котлети. У рік здійснюється повний перехід на прикорм. Штучне вигодовування проводиться молочними і кисломолочними сумішами. Дітей віко до 1,5 років доцільніше годувати п'ять разів на день, старших цього віку – 4–5 разів. При 5-разовому харчуванні розподіл добового раціону складає: перший сніданок – 20%, другий сніданок – 10–15%, обід – 30–35%, полудень – 10–15%, вечеря – 20%; при 4-разовому харчуванні: перший сніданок – 25%, другий сніданок – 20%, обід – 35%, вечеря – 20%; при 3-разовому харчуванні: сніданок – 30%, обід – 45–50%, вечеря – 20–25%. Шкільний сніданок повинен складати 20 % добового раціону. У юних спортсменів калорійність харчування повинна бути вищою (в середньому на 600 ккал/добу). Їжа приймається не раніше, ніж через 30–40 хвилин після тренування.

*Геронтологічні зміни.* Обмін вуглеводів не зазнає істотних вікових змін, а спостерігається лише помірно понижена толерантність до вуглеводів, що пояснюється падінням біологічної активності інсуліну.

З віком знижується інтенсивність реплікації ДНК, її здатність до репарації, зменшується інтенсивність утворення РНК, що призводить до зниження синтезу білка і появи дефектів у цих процесах. Результатом цього є зменшення об'єму внутріклітинних органодів, зниження



інтенсивності утворення енергії, зменшення здатності до відновлення; зменшується кількість клітинних і внутріклітинних гормональних рецепторів, що знижує ефективність гуморальної регуляції діяльності органів і тканин.

Жировий обмін у людей літнього та старечого віку характеризується різким зниженням мобілізації жирів, зменшенням їх затрат на пластичні й енергетичні потреби. Тому, на фоні досить високого рівня синтезу жирів зростає маса жиру в організмі (виникає генералізований ліпоїдоз органів), підвищується рівень холестерину в крові, що спричинює підвищення ймовірності атеросклерозних процесів, утворення жовчних каменів, а також підвищення інтенсивності вільно радикального окислення ліпідів. Такі особливості обміну жирів після 35 до 60 років зумовлюють прогресивне зменшення нежирової маси тіла; жирова маса, навпаки, зростає (в середньому на 0,2–0,8 кг щорічно).

При старінні відбувається перерозподіл жирових відкладень – жир починає відкладатися переважно на животі, навколо талії, навколо внутрішніх органів. Після 60 років відбувається зниження загальної маси тіла, хоча зростання жирової маси продовжується. З віком спостерігається більша схильність до ожиріння, ніж у молодому та зрілому віці. Особи, котрі зловживають їжею (надто переїдають) страждають ожирінням, що є причиною передчасного старіння та ранньої інвалідизації. Ожиріння скорочує середню тривалість життя на 6–7 років, сприяє розвитку атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету й інших захворювань.

У літніх людей велика кількість клітин організму атрофуються: якщо у 25-річному віці клітинна маса тіла становить 47 % від усієї маси тіла, то у 70-річних – 36 %.

На пізніх етапах постнатального розвитку необхідно дотримуватись, в основному, молочно-рослинної дієти. Їжа повинна мати лужну спрямованість, що досягається споживанням овочів (буряк, морква, помідори, огірки) і фруктів (яблука, апельсини) – основних джерел вітамінів і мінеральних солей. Для профілактики захворювань, характерних для літніх людей, необхідне надходження в організм вітаміну А (для профілактики онкологічних захворювань), вітаміну С (атеросклерозу), вітаміну D (остеопорозу). Корисними є кисло-молочні продукти: високий вміст у них молочної кислоти створює сприятливі умови для збільшення молочно-кислих бактерій, які витісняють гнильну флору. Цьому ж сприяє споживання клітковини та обмеження

білків тваринного походження. Молочно-рослинна дієта містить антиоксидантні речовини (вітаміни А, Е та ін., глютамінова кислота, цистеїн, метіонін, кавова кислота (міститься у винограді, яблуках, червоних винах), мікроелементи (мідь, цинк, марганець, селен)), що сповільнюють процеси старіння. Тому, наявність цих компонентів в їжі є необхідною умовою для збільшення тривалості життя. Для осіб літнього і старечого віку найбільш оптимальним є 4-разове харчування, при якому розподіл складає відповідно 25%, 15%, 35% і 25% від добового раціону. Нині створені спеціальні продукти харчування, багаті геропротекторами, тобто речовинами, що знижують швидкість старіння організму.

## ТЕМПЕРАТУРА ТІЛА ТА ЇЇ РЕГУЛЯЦІЯ

Температура тіла є одним з важливих параметрів гомеостазу. Нормальна внутрішня температура становить, в середньому,  $37^{\circ}\text{C}$  з коливаннями в межах  $0,6^{\circ}\text{C}$ . Підтримка цього оптимуму температури гомойотермного організму (всупереч коливанням температури навколишнього середовища) є необхідною умовою ефективного функціонування фізіологічних систем. Гомойотермному (теплокровному) організму людини притаманні певні переваги: стабільним рівнем життєдіяльності в оптимальних умовах існування і можливістю пристосування до змінних умов існування, включаючи екстремальні. З термодинамічної точки зору гомойотермний організм людини (напіввідкрита система), підтримує і регулює температуру тіла тільки за умови балансу між теплопродукцією та тепловіддачею.

*Теплопродукція.* Тепло утворюється в процесі обміну речовин. Рівень теплоутворення залежить від: основного обміну, м'язової активності (скоротливий термогенез), включаючи м'язові скорочення при тремтінні; ефекту гормонів (тироксину, адреналіну, норадреналіну, СТГ, тестостерону); – симпатичної стимуляції; – нескоротливого термогенезу, тобто утворення тепла при відокремленні окислення і фосфорилювання, зокрема в клітинах бурого жиру.

*Тепловіддача.* Основне тепло генерується в печінці, мозку, серці та в скелетних м'язах під час їх роботи. Згодом тепло переходить до шкіри, де воно витрачається в повітрі навколишнього середовища. Швидкість тепловіддачі залежить від двох факторів: швидкості

проведення тепла (в основному, з кровотоком) від місць його утворення до шкіри та швидкості віддачі тепла шкірою в навколишнє середовище.

*Шкіра як теплоізолятор.* Шкіра і, особливо, підшкірна жирова тканина є тепловими ізоляторами. Теплопровідність жирової тканини становить лише одну третину від теплопровідності інших тканин. Тому, шкіра ефективна в підтримці постійної внутрішньої температури навіть при температурі поверхні шкіри, близької до температури середовища.

*Шкіра як теплообмінна система.* Величина кровотоку в шкірі варіює від 0 до 30% всього серцевого викиду. Шкіра ефективно керована теплообмінна система, в якій потік крові основний механізм перенесення тепла від тіла до шкіри. Якщо температура тіла перевищує температуру довкілля, то тіло віддаватиме тепло в середовище. Віддача тепла в навколишнє середовище здійснюється *випромінюванням, теплопроведенням, конвекцією та випаровуванням.*

*Випромінювання.* Людина (без одягу) в умовах кімнатної температури втрачає близько 60% тепла за допомогою випромінювання інфрачервоних хвиль довжиною від 760нм.

*Конвекція* (15% тепла, що віддається) – втрата тепла шляхом перенесення рухомими частинками повітря або води. Кількість тепла, що втрачається конвекційним способом, зростає із збільшенням швидкості руху повітря (вентилятор, вітер). У воді величина віддачі тепла шляхом проведення і конвекції у кілька разів вища, ніж на повітрі.

*Проведення* – контактна передача тепла (3% тепла, що віддається) при зіткненні поверхні тіла з будь-якими фізичними тілами (стілець, підлога, одяг та ін.).

Випромінювання, конвекція та проведення проходять в організмі, якщо температура тіла вища за температуру навколишнього середовища. Якщо температура поверхні тіла рівна або нижча температури довкілля, то ці методи втрати тепла організмом стають неефективними.

*Випаровування* (22% тепла, що втрачається) – необхідний механізм виділення тепла при високих температурах. Випаровування води з поверхні тіла призводить до втрати 0,58 ккал тепла на грам води, що випарувалася. Навіть без видимого потовиділення вода випаровується з поверхні шкіри і легенів в межах від 450 до 600 мл за добу, викликаючи втрату тепла близько 12–16 ккал/година. Невідчутне випаровування є результатом безперервної дифузії молекул води через

шкіру і дихальні поверхні, воно не контролюється системою температурної регуляції.

Підвищення температури середовища вище за температуру тіла призводить до приросту температури тіла за рахунок випромінювання і проведення. У цих умовах звільнення від надлишків тепла і охолодження здійснюються лиш потовипаровуванням. Рух повітря підсилює швидкість випаровування, збільшуючи ефективність втрати тепла (ефект вентилятора, що охолоджує).

Одним із важливих пристосувальних механізмів організму до змін умов зовнішнього середовища є потовиділення. Є два види потовиділення *терморегуляторне* (виникає на всій поверхні тіла у відповідь на підвищення температури навколишнього середовища і при фізичному навантаженні) і *психогенне* (у відповідь на емоційний стрес, зазвичай локально, але іноді генералізованно). Потові залози класифікують на:

- *Екринові потові залози* (20 млн. на всій поверхні шкіри) виділяють розчин хлориду натрію, вони рівномірно розподілені по поверхні тіла і забезпечують терморегуляцію.

- *Апокринові потові залози* (пахвові і пахові) виділяють феромони та беруть участь у створенні запаху тіла.

Секреторний відділ потової залози утворює первинний секрет, за складом аналогічний плазмі крові, але без білків. У міру руху секрету у напрямку до шкіри велика частина електролітів реабсорбується. Активація потових залоз викликає збільшення утворення секрету, але інтенсивність реабсорбції залишається без змін. Це призводить до втрат електролітів (перш за все, хлориду натрію). Виділення поту залежить від виду роботи і температури довкілля. Механізм потовиділення вмикаються при температурі 32–34 °C, у новонароджених – при 35–37 °C (у недоношених механізм потовиділення не сформований).

Механізм потовиділення адаптується до температурних умов середовища. Перебування в жаркому кліматі неакліматизованих людей викликає у них виділення близько 1 л поту за годину, у акліматизованих осіб – від 2 до 3 л за годину. Високий рівень потовиділення збільшує втрату тепла шляхом випаровування, підтримуючи нормальну температуру. З високим рівнем потовиділення при акліматизації пов'язане зменшення вмісту хлориду натрію в секреті поту, що сприяє збереженню електролітного балансу (регулятор альдостерон, який стимулює реабсорбцію натрію з вивідних проток потових залоз).

Терморегуляторна система працює за принципом зворотнього зв'язку і складається з трьох компонентів: *сенсорні рецептори, центральний інтегратор і система ефекторних органів.*

*До сенсорних рецепторів належать:*

- *Центральні нейрони.* Передній гіпоталамус і преоптична ділянка містять термочутливі нейрони, що реагують переважно на охолодження організму. Регуляція теплопродукції здійснюється в ділянці задніх відділів гіпоталамуса.

- *Шкірні терморекцептори* реагують на мінімальні зміни температури ( $0,005\text{ C}^0$ ) і безперервно подають у терморегуляторні центри інформацією про температуру та швидкі її зміни.

*Центральний інтегратор.* Інформація від центральних і периферичних терморекцепторів поєднується в терморегуляторному центрі передньої та преоптичної ділянок (в «гіпоталамічному термостаті»). Терморегуляторний центр постійно підтримує внутрішню температуру  $37,1\text{ C}^0$  (провідний центр терморегуляції). Отримання терморегуляторним центром інформації про відхилення температури формує сигнал до ефекторних систем, що забезпечують підтримку внутрішньої температури тіла.

*До системи ефекторів належать наступні механізми.*

*Механізм зниження температури тіла:*

- *Повне розширення судин шкіри* майже у всіх ділянках тіла збільшує в 8 разів кількість тепла, що надходить до шкіри. Велике розширення судин відбувається при гальмуванні симпатичної активності заднього гіпоталамуса.
- *Потовиділення* збільшує величину витрат тепла за рахунок випаровування. Підвищення температури тіла на  $1\text{ C}^0$  викликає потовиділення, достатнє щоб в 10 разів понизити рівень теплоутворення.
- *Гальмування утворення тепла* за рахунок блокування хімічного термогенезу і тремтіння.

*Механізми, що підвищують температуру тіла:*

- *Звуження судин* основних ділянок тіла, вазоконстрикція досягається активацією симпатичних центрів заднього гіпоталамуса.
- *Пілоерекція* – реакція випрямлення волосся тіла. Для людини ця реакція не має такого великого значення, як для тварин (вони створюють випрямленням шерсті «повітряний ізолятор»). У

людини збереглися залишки цієї системи – «гусяча шкіра», але їх ефективність обмежена.

- *Значне підвищення теплопродукції, викликане збудженням симпатичної системи, збільшенням секреції тироксину та м'язового тремтіння.* Тремтіння може збільшувати величину теплопродукції в 4–5 п'ять разів. Руховий центр тремтіння розташований у дорсомедіальній частині заднього гіпоталамуса. Він гальмується підвищеною зовнішньою температурою і збуджується при її пониженні. Імпульси з центру тремтіння викликають генералізоване підвищення м'язового тону. Підвищений м'язовий тонус призводить до виникнення ритмічних рефлексів з м'язових веретен, що і викликає тремтіння.

***Порушення регуляції температури тіла.*** Дія різних агентів може призвести до зміни теплового балансу організму, в результаті розвиваються або гіпертермічні, або гіпотермічні стани. Гіпертермічні стани характеризуються підвищенням, а гіпотермічні – пониженням температури тіла вище і нижче за норму відповідно. Частіше ці відхилення носять тимчасовий, зворотний характер. Проте, якщо патогенний агент володіє високою ушкоджувальною дією, а адаптивні механізми організму недостатні, то вказані стани можуть набути довготривалого характеру або призвести до смерті організму.

До *гіпертермічних станів* відносяться перегрівання організму (або власне гіпертермія), тепловий удар, сонячний удар, лихоманка, різні гіпертермічні реакції. Найбільш важливе клінічне значення має лихоманка – загальна неспецифічна реакція організму, що в більшості випадків розвивається у відповідь на попадання в організм або утворення в ньому пірогену. Важливим проявом лихоманки є підвищення температури тіла, не залежне від температури навколишнього середовища. Лихоманка відрізняється від інших гіпертермічних станів збереженням механізмів терморегуляції на всіх етапах її розвитку.

До *гіпотермічних* відносяться стани, коли температура тіла характеризуються пониженням нижче норми. У основі їх розвитку лежить розлад механізмів терморегуляції, що забезпечують оптимальний тепловий режим організму. Розрізняють охолодження організму (власне гіпотермію) і керовану (штучну) гіпотермію, або медичну гібернацію.

Гіпотермія виникає в результаті дії на організм низької температури зовнішнього середовища або значного зниження теплопродукції. Гіпотермія характеризується порушенням (зривом) механізмів теплорегуляції та проявляється зниженням температури тіла нижче за норму. Керована (штучна) гіпотермія застосовується в медицині в двох різновидах: загальна та місцева. Загальна керована гіпотермія необхідна для виконання операцій в умовах значного зниження або, навіть, тимчасового припинення кровообігу. Це отримало назву операцій на так званих «сухих» органах: серці, мозку та ін. Найширше загальна штучна гібернація використовується при операціях на серці для усунення дефектів його клапанів і стінок, а також на великих судинах, що вимагає

зупинки кровотоку. Локальна керована гіпотермія окремих органів або тканин (головного мозку, нирок, шлунку, печінки, передміхурової залози та ін.) застосовується при необхідності проведення оперативних втручань або інших лікувальних маніпуляцій на них: корекції кровотоку, пластичних процесів, обміну речовин та ін.

**Гормональний контроль терморегуляції.** Ще однією специфічною адапативною дією гормонів є регуляція теплообміну. Теплообмін складається, як відомо, з процесів теплопродукції та тепловіддачі. Теплопродукція – неминучий результат, з одного боку, непродуктивної (з хімічної точки зору) витрати енергії біологічного окислення (незв'язаного, або вільного, окиснення), з іншого – наслідок теплового розсіювання енергії при роботі, яку здійснює клітина. Таким чином, продукція та накопичення тепла в організмі нерозривно пов'язані з будь-якою формою життєдіяльності. Процеси теплоутворення завжди так чи інакше врівноважуються процесами тепловіддачі – виведення тепла з поверхні тіла в зовнішнє середовище.

У холоднокровних (пойкілотермних) тварин співвідношення теплопродукції і тепловиведення носить некоординований характер і фізіологічно не пов'язане з необхідністю підтримки постійної температури тіла. У теплокровних (гомойотермних) тварин, до яких відносяться птахи і ссавці, взаємодія процесів утворення та віддачі тепла фізіологічно організована за допомогою спеціалізованих механізмів, дія яких спрямована на підтримку температурного гомеостазу. Такі механізми зводять до мінімуму різницю між дійсною температурою тіла в даний момент і постійною. При цьому теплоутворення в процесі вільного окиснення і роботи набуває регуляторну термогенну функцію.

Найважливішу роль в регуляції теплообміну у гомойотермних тварин відіграють центральна нервова система і, особливо, центри терморегуляції гіпоталамуса, що чутливо реагують на щонайменші зрушення температури тіла і зовнішнього середовища. У передньому гіпоталамусі локалізовані центри посилення тепловіддачі, в задньому – центри стимуляції теплопродукції та гальмування тепловіддачі. Центральні механізми включають як швидкореагуючі процеси терморегуляції – мимовільний м'язовий тремор при охолодженні, підвищення рухової активності, зміну тону судин поверхонь тіла, потовиділення, так і відносно мимовільно протікаючі – мобілізацію глюкози і жирних кислот – субстратів окислювальних процесів, стимуляцію дихання в мітохондріях і т.д.

Центри терморегуляції змінюють функціональний стан відповідно до змін температури, реєстрованих двох типів терморецепторів. Перший тип терморецепторів локалізований у преоптичній зоні гіпоталамуса (центральна зона) і реагує на зміни температури крові, перевищуючі  $0,1^{\circ}\text{C}$ ; тут переважають теплові рецептори. Другий тип терморецепторів локалізований у шкірі (периферична зона) і реагує на зміни температури зовнішнього середовища. У цій зоні переважають холодкові рецептори. Гіпоталамічні центри теплорегуляції можуть збуджуватися також прямою дією бактерійних токсинів і гіпертонічних розчинів, що викликають при цьому стійке підвищення температури всього тіла (лихоманку).

Центри терморегуляції здатні здійснювати еферентні впливи за допомогою чисто нервово-провідникових механізмів (наприклад, тремтіння м'язів). Разом з тим, у ролі ефекторної ланки рефлексів терморегуляції можуть виступати і нейроендокринні механізми. До числа нейроендокринних функціональних систем, що активно залучаються до процесів теплообміну, в першу чергу, відносяться *симпато-адреналова, гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозева системи*. Нейроендокринні шляхи терморегуляції охоплюють переважно процеси „не скоротливої” теплопродукції в м'язах та інших тканинах, причому гормональні ефекти відносно тривалі в часі та розвиваються за чисто рефлекторними процесами. Відзначимо, що катехоламіни регулюють теплообмін, впливаючи також на кровообіг.

Мабуть, загальним і головним (хоча і не єдиним) пунктом кінцевої дії гормонів на теплопродукцію є зміна інтенсивності окислювальних процесів в тканинах. Встановлено, що при тканинному диханні, здійснюваному мітохондріями клітин, тільки приблизно 30% енергії, що вивільняється, акумулюється у формі макроергічних хімічних зв'язків АТФ (рис. 67). Велика ж частина енергії окислення не зв'язана з фосфорилуванням і виділяється у вигляді тепла. Очевидно, в організмі теплокровних вільне окислення – не простий «відхід» енергообміну, він носить адаптивний характер і використовується для стабілізації температури тіла, компенсує тепловіддачу.

Так, в процесі холодової адаптації відбувається підвищення споживання кисню і посилення термогенезу у ряді тканин (калоригенний ефект). І, навпаки, в умовах перегріву організму тканинне дихання і теплопродукція гальмуються. Ступінь адаптації організму до тривалих змін температури навколишнього середовища



звичайно пропорційний ступеню зміни споживання кисню і теплопродукції тканинами. Остання ж, у свою чергу, в значній мірі залежить від стану вищезазначених ендокринних функцій.

Секреторна активність *щитоподібної залози* пропорційно збільшується при охолодженні. Так, при глибокому охолодженні організму секреція ТТГ і  $T_4$  може збільшуватися вже через 2 години в 4-9 разів. При перегріванні активність гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи істотно знижується.

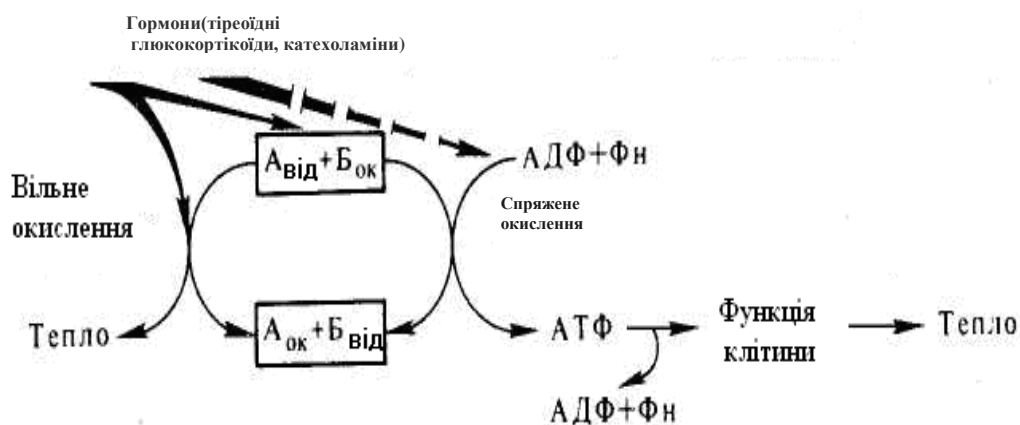


Рис. 67. Основні шляхи впливу гормонів на енергообмін в клітинах:  $A_{ок}$ ,  $B_{ок}$  і  $A_{від}$ ,  $B_{від}$  – донори і акцептори електронів в дихальних ланцюгах субстратів A і B

Тиреоїдектомія або введення тиреостатиків (наприклад, метилтиоурацилу) не лише знижує швидкість тканинного дихання і величину основного обміну до 50% від нормального рівня, але і різко пригнічує здатність організму адаптуватися до коливань температури середовища і перш за все до холоду. У гіпотиреоїдних тварин при охолодженні розвивається гіпотермія, що часто завершується летальним результатом. Аналогічна картина буває у людей, страждаючих важкими формами патологічного гіпотиреозу. У той же час введення в гіпотиреоїдний організм  $T_3$  і  $T_4$  в певних дозах нормалізує процеси окиснення і термогенезу або підвищує їх рівень вище за нормальні значення. При гіпертиреозі (надлишку тиреоїдних гормонів в організмі) у людини і тварин основний обмін і тканинне дихання можуть підвищуватись в порівнянні з нормою в 8 або більше

разів. В умовах тиреотоксикозу в організмі виникає тенденція до гіпертермії і знижується резистентність до дії високих температур. Зняття тиреотоксичного стану, нормалізуючи рівень  $T_3$  і  $T_4$  в крові, змінює і процеси термогенезу.

Припускають, що односпрямовано з тиреоїдними гормонами відносно енергообміну і температурної адаптації діють *катехоламіни*. Калоригенна дія цих гормоноідів менш ефективна, ніж дія  $T_3$  і  $T_4$ , і неоднаково проявляється у різних тканинах. Проте, їх ефекти розвиваються значно швидше, ніж ефекти йодтиронінів, і очевидно, мають дещо інші шляхи реалізації в клітинах-мішенях. Цікаво, що  $T_3$  і  $T_4$  пермісують ефекти катехоламінів. У свою чергу, кортикостероїди, як стимулятори термогенезу, ймовірно, здійснюють вплив на тканинне дихання не самостійно, а пермісуючи ефекти катехоламінів і, можливо, тиреоїдних гормонів. У динаміці температурного стресу дані ендокринні функції взаємодіють між собою на різних рівнях їх організації складно і різноспрямовано, залежно від стадії стресу і функціонального стану підсистем. Так, на різних етапах розвитку теплової адаптації організму взаємовідношення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної та тиреоїдної систем можуть бути або цілком синергічними, або частково або повністю антагоністичними.

У зв'язку з адаптивною роллю вільного окиснення в гормонзалежних процесах терморегуляції виникає питання, чи є спрямовані зміни окиснювальної теплопродукції тільки результатом зміни загальної інтенсивності тканинного дихання без порушення поєднання окиснення і фосфорилювання, або певною мірою зумовлені зрушеннями в механізмах сполучення енергії транспорту електронів і синтезу АТФ. Іншими словами, виникає питання про можливість і необхідність розмежовувати окиснення і фосфорилювання в реакціях на гормони при температурній адаптації.

Відомо, що розмежування окиснення і фосфорилювання в деяких тканинах може виконувати певну роль в стимуляції термогенезу в умовах холодової адаптації. Так, при холодовій адаптації теплокровних тварин в різних тканинах і їх ізольованих мітохондріях закономірно збільшується споживання кисню. Проте, в печінці холодова стимуляція дихання супроводжується розмежовуванням: коефіцієнт фосфорилювання Р/О в мітохондріях (концентрація естерифікованого неорганічного фосфору на моль поглиненого кисню) становить приблизно 2-3. Разом з тим, у скелетних м'язах після початку перебування тварин на холоді відбувається достовірне зниження

коефіцієнта R/O, що супроводжується підвищенням дихання і теплопродукції.

Розмежування дихання і фосфорилювання в м'язах є більш вираженим при повторній холодовій дії. Показано, що ступінь розмежування корелює із стійкістю тварин до первинного і повторного охолоджувачь: чим даний ступінь вищий, тим тварина краще і довший час підтримує постійну температуру тіла. Холодове тренування паралельно знижує з'єднання, збільшує теплопродукцію та підвищує стійкість тварин до тривалого охолоджувачь. Виявлено, що синтетичні розмежувачі, наприклад динітрофенол (ДНФ), надають в певних концентраціях сприятливий ефект на холодову адаптацію тварин. На противагу охолоджувачь дія високих температур підсилює з'єднання, знижує теплопродукцію в м'язах і інших тканинах.

Особливе значення в процесах термогенезу надається бурому жиру. Бура жирова тканина знайдена у ряду видів ссавців і, зокрема, у тварин, що впадають в зимівлю (борсуки, ведмеді, кажани). Вона локалізована у ділянці дорсальної поверхні грудної клітки і навколо вісцеральних органів. Цю тканину відносять до жирової тканини внаслідок високого вмісту в ній нейтральних ліпідів. Разом з тим в структурно-функціональному відношенні вона істотно відрізняється від звичної білої жирової тканини. Характерна структурна особливість бурого жиру – величезна кількість мітохондрій, що містяться в його клітинах і надають тканині бурий колір. Функціональною особливістю мітохондрій даної тканини є низький рівень поєднання процесів окислення і фосфорилювання, причому ця особливість поєднується з високим вмістом в органеллах жирних кислот.

В процесі пробудження тварин від зимівлі в клітинах бурого жиру відбувається ліполіз, і вільні жирні кислоти в тих же клітинах включаються в окиснювальні процеси або надходять у кров. Активація ліполізу і дихання при низькому рівні синтезу АТФ в бурому жирі призводить до посилення теплопродукції і розігрівання крові сплячих тварин, стимулюють їх до пробудження. За одними даними, термогенез в бурому жирі виконує вирішальну роль в загальній теплопродукції тваринного організму, за іншими – термогенезу в бурій жировій тканині належить незначна роль і його значення обмежується лише пусковою роллю в активації процесів теплоутворення в інших тканинах.

Згідно даних про зміну інтенсивності дихання і фосфорилювання в різних тканинах в умовах холодової акліматизації, ступінь посилення тканинного дихання, термогенезу залежить від вмісту в клітинах і їх мітохондріях вільних жирних кислот. Мітохондрії, ізольовані з м'язів охолоджених тварин або бурої тканини і печінки тварин, що прокидаються від зимівлі, містять підвищену кількість жирних кислот. Оскільки, останні володіють могутньою розмежувальною дією (у дуже високих концентраціях), то припускається, що включення жирних кислот у мембрани мітохондрій може бути кінцевою ланкою в

складному ланцюзі процесів, що призводять до холодowego розмежовування, отже, температурної адаптації.

Таким чином, зміна інтенсивності вільного окиснення в процесах терморегуляції – результат не лише зміни загальної активації клітинного дихання, але і наслідок розмежовування енергії окиснення й окиснювального фосфорилування. Тобто, зміна рівня сполучення в процесах теплообміну може виконувати в певних межах необхідну адаптаційну роль, активно перемикаючи енергетичні реакції з утворення АТФ на термогенез. Слід зауважити, що абсолютна кількість АТФ в клітинах в умовах холодової адаптації або при дії гормонів збільшується, а дихальний контроль (гальмування дихання АТФ і стимуляція дихання АДФ) у ряді випадків не посилюється, а послаблюється.

У процесі температурної адаптації, регульованої гормональними системами, ймовірно, паралельно і послідовно включаються різні фактори, що модифікують окислювальні процеси і термогенез: мобілізація енергетичних ресурсів з депо і особливо їх утилізація; синтез функціональних і структурних білків мітохондрій, що забезпечують утворення енергії в клітинах; рівень сполучення окиснення і фосфорилування. Частка ролі кожного з перерахованих факторів в регуляції теплопродукції залежить від типу клітин, тривалості адаптаційного процесу, характеру дії того або іншого гормону, що бере участь в регуляторному процесі.

Аналіз механізмів впливу гормонів на адаптаційний термогенез свідчить, що катехоламіни симпато-адреналової системи шляхом збільшення утворення цАМФ в білій і бурій жирових тканинах викликають відносно швидке посилення ліполізу, а потім підвищення концентрації жирних кислот у крові та клітинах. Накопичення жирних кислот у різних клітинах, з одного боку, збільшує забезпечення дихання субстратами, з іншого – зменшує сполуки. Вважають, що обидва ці ефекту адреналіну і норадреналіну, а також їх вплив на утилізацію глюкози і жирних кислот стимулюють вільне окиснення і термогенез. Катехоламіни через цАМФ безпосередньо стимулюють процеси тканинного дихання і теплопродукцію, підвищуючи активність одного із ферментів циклу Кребса ізоцитратдегідрогенази в різних тканинах, без роз'єднування окиснення і фосфорилування.

Механізми дії тироніних гормонів на процеси клітинного дихання, окиснювального фосфорилування і теплопродукції, є складними та множинними. Йодтироніни у фізіологічних концентраціях здійснюють

тривалий вплив на клітинні процеси, переважно стимулюючи процеси транскрипції. Вважається, що калоригенний ефект даних гормонів зумовлюється, в основному, індукцією синтезу певних мітохондріальних білків, що активують транспорт електронів. При цьому стимулюючий ефект фізіологічних концентрацій  $T_3$  і  $T_4$  на дихання і теплопродукцію не супроводжується вираженим розмежувальним окисненням і фосфорилюванням, властивим токсичним кількостям гормонів. В даних реакціях можлива пряма роз'єднуюча дія фізіологічних концентрацій тиреоїдних гормонів на мітохондрії й аналогічний ефект гормонів через мобілізацію жирних кислот.

Також відомо про можливий стимулюючий ефект йодтиронинів на  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазу. Припускають, що тиреоїдні гормони, підвищуючи активність натрієвого насоса в плазматичних мембранах клітин, посилюють розпад АТФ і тим самим по механізму дихального контролю повторно стимулюють теплопродукцію та фосфорилювання. Це припущення засноване на експериментальних даних, що показують, що оубаїн (специфічний інгібітор натрієвого насоса), а також дефіцит  $Na^+$  і  $K^+$  (активатори насоса) знімають калоригенний ефект гормонів щитовидної залози.

Згідно сучасним уявленням, симпато-адреналова система бере участь у відносно швидко протікаючих адаптаційних процесах, що розвиваються у відповідь на температурні дії. В той же час гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдна система переважно включається в регуляцію щодо тривалої перебудови теплообміну. Взаємодія гормональних систем в процесах терморегуляції здійснюється як на рівні гіпоталамічних центрів, так і на рівні клітин-мішеней.

**Вікові особливості терморегуляції.** Плід не потребує механізмів терморегуляції, оскільки він розвивається в умовах материнського „термостату“. Тепло, що утворюється плодом під час обміну речовин у його організмі, віддається кві матері. Температура крові, що відтікає від плод до плаценти, на  $0,3-0,4^{\circ}C$  вища, ніж температура крові, що рибує до плоду. Отже, тепловіддача здійснюється через плаценту. Якщо перетиснути пупкові артерії, припинити кровообіг через плаценту, плід починає нагріватися. Теплопродукція плоду перед пологами становить 10–15 % від теплопродукції матері.

У новонароджених дітей температура тіла вища, ніж у дорослих (наприклад, ректальна температура складає  $37,7-38,2^{\circ}C$ ), через 1–1,5

години після годування температура тіла зростає на  $0,1-0,4^{\circ}\text{C}$ , після дефекації вона, навпаки, знижується.

Тепловіддача у дітей вища (наприклад, у новонароджених – у 2,2 рази), ніж у дорослих. Це пов'язано з тим, що у них площа шкірних покривів з розрахунку на кг маси тіла вища (наприклад, у новонародженого –  $704\text{ см}^2/\text{кг}$ , у 5-річних дітей –  $456\text{ см}^2/\text{кг}$ , у дорослого –  $221\text{ см}^2/\text{кг}$ ), з вищою інтенсивністю шкірного кровотоку, з меншою товщиною шкіри, з підвищеною віддачею тепла через легені. Важливу роль у тепловіддачі немовлят і грудних дітей виконує віддача тепла шляхом випаровування з верхніх дихальних шляхів, а також процес потовиділення (кількість потових залоз з розрахунку на одиницю площі поверхні шкіри у них вища, ніж у дорослих). Проте, механізми фізичної терморегуляції у дітей першого року життя є недосконалими. Наприклад, у них відсутня реакція судин шкіри на холодний подразник. Фонова теплопродукція у дітей, особливо в грудному віці, теж вища, ніж у дорослих (наприклад, у новонароджених і грудних дітей – у 1,4 рази), хоча здатність підвищити теплопродукцію, наприклад, при охолодженні, виражена у меншій мірі, ніж у дорослих (так, у грудних дітей вона зростає в 2 рази, тоді як у дорослих в 3–4 рази). Основним механізмом теплопродукції є нескоротливий термогенез, в якому особлива роль у малюків належить бурому жиру. В цілому, у новонароджених і грудних дітей хімічна терморегуляція теж недосконала. Тому такий важливий правильний підбір одягу для малюків залежно від температури середовища. У дітей перших років життя недостатньо розвинений свідомий контроль температури тіла: навіть у 2–3-річному віці вони не можуть відчутти переохолодження або перегрів. У процесі онтогенезу підвищується теплопродукція, знижується інтенсивність тепловіддачі, вдосконалюються механізми терморегуляції, зокрема швидкість реагування адренергічної системи і щитоподібної залози, посилюються та прискорюються вазомоторні реакції, знижується поріг і зростає об'єм потовиділення, формується механізм м'язового термогенезу (тонус терморегуляції, тремтіння). „Дорослий“ рівень терморегуляції досягається до 15–17 років.

У процесі старіння знижується інтенсивність основного і загального обміну, що зменшує процеси теплопродукції, одночасно порушуючи процеси терморегуляції. Такі зміни пов'язані із зниженням точності оцінки температури навколишнього середовища гіпоталамічними нейронами і зниженням порогу підвищення м'язового

термогенезу у відповідь на охолодження. Ефективність процесів тепловіддачі з віком також знижується. Наприклад, потовиділення починається після тривалішої теплової дії на організм, ніж у молодих людей. Тому, у літніх і старих людей підвищується ризик переохолодження і перегріву.

## РОЛЬ ГОРМОНІВ В ІНШИХ АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЯХ ОРГАНІЗМУ

*Гормони і пігментний обмін.* Відомо, що у багатьох видів пойкилотермних хребетних (риб, амфібій, рептилій) забарвлення тіла може змінюватись відповідно до кольору ґрунту або інших навколишніх поверхонь чи міри їх освітленості. Ці зміни носять захисно-приспосувальний характер і визначаються рівнем синтезу і розподілом особливих пігментів (меланінів) в пігментних клітинах шкіри (меланоцитах, меланофорах). При потемнінні покривної тканини меланіни рівномірно диспергуються в тілі меланоцитів, причому синтез пігментів може зростати. При посвітлінні шкіри меланіни концентруються в центрі клітин, біосинтез пігментів може знижуватися, а розміри відростків меланоцитів зменшуватися.

При прямій дії на покривні тканини світла відбувається диспергування меланінів (первинна реакція), яка забезпечує захист організму від перегріву. Така ж реакція меланоцитів спостерігається і при потемнінні навколишнього фону. Навпаки, його посвітління призводить до концентрації меланінів. Реакції меланоцитів на зміни забарвлення навколишнього середовища (вторинні реакції) забезпечують одну з форм мімікрії тварин.

Встановлено, що  $\alpha$ - і  $\beta$ -МРГ (інтермедіни), а також АКТГ викликають потемніння меланоцитів, а мелатонін – їх посвітління. Співвідношення швидкостей секреції цих гормонів аденогіпофізом та епіфізом визначає захисно-приспосувальні зміни забарвлення покривних тканин. Можливо, від рівня секреції МСГ, АКТГ і мелатоніну залежать і сезонні варіації забарвлення шерсті у деяких ссавців, що міняють взимку колір волосяного покриву.

Вважається, що розвиток характерного бронзового забарвлення шкіри при первинній недостатності кори наднирників у людини (Аддісонова хвороба) є наслідком гіперсекреції АКТГ, що виникає по механізму зворотного зв'язку під впливом низьких концентрацій

кортикостероїдів в крові. У регуляції пігментного обміну у хребетних беруть участь і статеві гормони.

**Гормони та імуногенез.** Вище згадувалося про те, що СТГ і глюкокортикоїди, здійснюючи протилежні впливи на тиміко-лімфоїдну систему, здатні регулювати інтенсивність синтезу антитіл В-клітинами лімфоїдного ряду і дозрівання різних форм Т-лімфоцитів. Нагадаємо, що В-лімфоцити визначають серологічний імунітет, а Т-лімфоцити – клітинний і, крім того, регулюють активність В-клітин. Вивчено, що разом із СТГ і кортикостероїдами в регуляції імунних реакцій певну участь беруть пептидні гормони тимуса – тимозини і тимопоетини – стимулятори диференціювання і проліферації різних форм Т- і В-клітин. Показано, що один з тимозинів – тимозин  $\alpha 1$  – володіє вираженою антиканцерогенною дією. Мабуть, СТГ і глюкокортикоїди, за участі тимозинів регулюючи клітинний імунітет, здатні здійснювати протилежні впливи на ріст пухлин. СТГ – стимулятор продукції гормонів тимуса, а кортикостероїди – інгібітори. Разом з тим, глюкокортикоїди можуть сенсibiliзувати лімфоїдні клітини до дії тимозинів.

**Гормони і поведінка.** Гормони – найважливіші регулятори поведінкових реакцій і розсудливої діяльності. При цьому ендокринні впливи на функції головного мозку можуть реалізовуватися різними шляхами. З одного боку, гормони – найважливіші прямі і непрямі регулятори активності нервових центрів різних відділів мозку. Так, відомі прямі ефекти глюкокортикоїдів, тиреоїдних і статевих гормонів на співвідношення процесів збудження і гальмування в корі великих півкуль, емоційний стан і вироблення різноманітних умовних рефлексів; безпосередній вплив статевих стероїдів на статеву, харчову і агресивну поведінку; пряма антидепресантна дія тиротропін-РФ, безпосередні регуляторні ефекти АДГ і окситоцину на процеси консолідації та відновлення пам'яті. Впливи гормонів на діяльність мозку і поведінку можуть бути і непрямими, опосередкованими їх ефектами на проміжний обмін. Такі, наприклад, ефекти на ЦНС інсуліну, глюкагона, СТГ, мінерало- і глюкокортикоїдів. З іншого боку, молекули гормонів беруть участь у медіації та модуляції нервових процесів: ендорфіни і метенкефаліни, тетрид пам'яті. Нейротропною активністю володіють також різні рилізінг-факторів, секретин, вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП), ангіотензини і багато інших гормонів. Слід мати на увазі, що на мозкові процеси роблять



вплив не лише гормони ендокринних залоз, але і ідентичні гормони самого мозку, його власного «ендокринного апарату».

Таким чином, у складній регуляції основних процесів життєдіяльності – росту, розвитку, розмноження, адаптації – велика роль належить ендокринній системі. З ранніх стадій онтогенезу специфічні ендокринні функції виконують необхідну роль в координації всіх видів життєдіяльності. Вибірково контролюючи практично всі види клітинного метаболізму, гормони обумовлюють нормальний перебіг росту, розподілу і диференціювання клітин, морфофункціональне дозрівання окремих тканин і організму, в цілому, готовність особин до розмноження, підтримка гомеостазу. Порушення ендокринної регуляції призводить до розвитку відповідних форм патології, у ряді випадків не сумісних з життям.

Характерні риси гормональної регуляції – специфічність і множинність. Мабуть, можна говорити про *специфічну множинність ендокринної регуляції* процесів життєдіяльності. При цьому множинність регулятивного процесу визначається гетерогенністю ефектів (поліфункціональністю) кожного гормону і гетерогенністю популяції гормонів, що кооперативно беруть участь в регуляції кожного процесу. Відповідно один і той же гормон, одна і та ж ендокринна функція можуть брати участь в контролі різних процесів, один і той же регульований процес звичайно вибірково контролюється специфічним комплексом гормонів, причому кожен гормон може або дублювати ефекти іншого, або вносити в регуляцію особливий внесок.

Перш за все необхідно підкреслити, що одна і та ж група гормонів може бути антагоністична відносно регуляції одних процесів і синергічна відносно інших. Так, інсулін і СТГ – синергісти відносно ростових процесів і синтезу білка, синергісти по лінії впливу на проникність мембран м'язових і жирових клітин, але антагоністи відносно регуляції процесів гліколізу, глюконеогенезу та ліполізу.

Слід відзначити, що кожен гормон може діяти різнонаправлено і в межах однієї і тієї ж клітини залежно від дози і функціонального стану клітини. Так, наприклад, діють естроген і прогестини відносно гіпоталамічних центрів регуляції продукції гонадотропінів: на певних стадіях жіночого статевого циклу гормони стимулюють активність гіпоталамічних центрів, на інших стадіях цю активність гальмують.

Відносність понять антагонізм і синергізм обумовлена також тим, що у багатьох випадках гормони діють однонаправлено лише в плані

кінцевого ефекту, але абсолютно різними шляхами. Так, ЛГ і ЛТГ стимулюють функцію жовтого тіла в яєчнику, проте ЛГ безпосередньо стимулює біосинтез прогестинів і проліферацію лютеїнових клітин, а ЛТГ підвищує концентрацію рецепторів ЛГ в цих клітинах. Інсулін і глюкокортикоїди викликають підвищення синтезу глікогену в печінці, разом з тим інсулін одночасно стимулює глікогенсинтетазу і гліколіз, гальмує глюконеогенез, глюкокортикоїди ж діють протилежно.

Добре відомі і такі гормональні ефекти, як пермісивні та сенсibiliзуючі, коли один гормон дозволяє або полегшує прояв ефектів інших. Наприклад, відома дія ЛТГ на ефекти ЛГ в жовтому тілі, різноманітні пермісивні ефекти глюкокортикоїдів, сенсibiliзуючі дія естрогену по відношенню до окситоцину на матку або аналогічна дія  $T_3$  і  $T_4$  на ефекти статевих стероїдів і т.д.

Нарешті, особливе місце у взаємостосунках гормонів в регуляторних комплексах займають субординаційні процеси, в яких один з гормонів є регулятором секреції іншого, а цей інший гормон медіює ефекти першого. Такого роду взаємостосунки зв'язують гонадотропіни і статеві стероїди, АКТГ і глюкокортикоїди, ангіотензини і альдостерон і т.д. Разом з тим, гормон-медіатор за принципом зворотного зв'язку контролює продукцію відповідного гормону-регулятора. Крім того, необхідно мати на увазі, що останні можуть здійснювати частину ефектів і без медіатора.

Таким чином, множинний ендокринний контроль метаболічних процесів в тваринному організмі реалізується за допомогою складно організованих *специфічних мультигормональних ансамблів*, що характеризуються різноманітними формами гормональних взаємодій – синергічних, антагоністичних, дублюючих, пермісивних, сенсibiliзуючих, субординаційних. При цьому один і той же гормон може включатися в різні по функціях динамічні мультигормональні ансамблі і виконувати в кожному з них особливу роль – домінуючу, допоміжну, пермісивну і т.д. Так, СТГ – провідний регулятор росту, проте, він бере активну участь в процесах неспецифічної та специфічної адаптації. Тироїдні гормони – провідні регулятори загального розвитку організму хребетних, разом з тим вони беруть участь в регуляції статевого розвитку і мають першочергове значення в контролі енергообміну. Вклад участі даного гормону в тому або іншому функціональному комплексі та спрямованість його дії значною мірою залежать від загальної фізіологічної ситуації, що має місце в організмі. Так, СТГ здатний регулювати ростові процеси тільки в організмі, що

росте, а  $T_3$  або  $T_4$  – стимулювати загальний розвиток в організмі, що розвивається, роль інсуліну або глюкагона може бути неоднаковою на різних етапах харчування і т.д.

Взаємодія гормонів в кожному функціональному комплексі і між комплексами тонко збалансована на різних рівнях – периферичному, гіпоталамо-гіпофізарному й ін. – і тісно пов'язано з діяльністю центральної нервової системи. Мабуть, стан того або іншого процесу, контрольованого специфічними ансамблями гормонів, в кожен даний момент у кінцевому рахунку визначається, з одного боку, співвідношенням концентрацій активних гормонів в крові, з іншою – чутливістю до них клітин-мішеней.

### ***Контрольні запитання до теми „Сутність обміну речовин”***

1. Обмін речовин (метаболізм) та його етапи.
2. Загальна характеристика регуляції обміну речовин.
3. Методи вивчення обміну речовин.
4. Енергетичний обмін. Одиниці вимірювання енергії.
5. Методи визначення енергетичного обміну.
6. Основний обмін. Закон Рубнера.
7. Енергетичний обмін за різних умов.
8. Регуляція обміну енергії.
9. Обмін вуглеводів. Гормональна регуляція вуглеводного обміну.
10. Обмін ліпідів. Гормональний контроль ліпідного обміну.
11. Обмін білків. Гормональна регуляція обміну білків.
12. Водно-сольовий обмін. Гормональна регуляція осмотичного тиску і концентрації іонів  $K^+$  та  $Na^+$ .
13. Вітаміни, їх функції та добові потреби.
14. Вікові особливості обміну речовин та енергії.
15. Температура тіла та її регуляція. Теплопродукція.
16. Роль гормонів в адаптаційних реакціях організму.

### ***Тести для самоконтролю***

1. Сукупність процесів ферментативного розщеплення і синтезу білків, жирів, вуглеводів, що відбувається в організмі, об'єднують загальним поняттям:  
1) обмін або метаболізм; 2) анаболізм; 3) катаболізм;
2. Процес розщеплення складних органічних сполук на простіші називають:  
1) метаболізмом; 2) анаболізмом; 3) катаболізмом; 4) асиміляцією.
3. При розщепленні 1 г білку в організмі вивільнюється така кількість енергії (ккал):  
1) 9,3; 2) 4,1; 3) 5,3; 4) 6,0.
4. Фізіологічний мінімум білка (рівень білків в їжі, який забезпечує підтримання азотистої речовини за умов, що всі енергетичні потреби організму покриваються за рахунок вуглеводів і жирів), г:

1) 30; 2) 50; 3) 60; 4) 70.

5. Для нормального функціонування організм людини повинен отримувати щодоби таку кількість білка(білковий оптимум):

1) 80–90; 2) 100–120; 3) 130–160; 4) 200–250.

6. Добова норма білка для людини фізичної праці становить:

1) 80–90; 2) 100–110; 3) 130–160; 4) 200–250.

7. Рівень глюкози в крові здорової людини(мг%):

1) 20–50; 2) 60–70; 3) 80–120; 4) 130–160.

8. Нормативною вважається така приблизна величина споживання вуглеводів протягом доби(г):

1) 200–350; 2) 350–400; 3) 500–600; 4) 700–800.

9. Нормативною величиною жирів в організмі людини вважається така (%від загальної маси тіла);

1) 12–25; 2) 30–40; 3) 40–50; 4) 50–60.

10. Кількість енергії, яка вивільнюється при використанні на процеси окиснення 1 л кисню, називається:

1) дихальним коефіцієнтом; 2) основним обміном; 3) калоричним еквівалентом кисню.

11. Співвідношення між об'ємами вуглекислоти, що видихається, і об'ємом кисню, який використовується для окиснення енергосубстратів, називається:

1) дихальним коефіцієнтом; 2) калоричним еквівалентом кисню; 3) калоричним показником; 4) основним обміном.

12. Калоричний еквівалент кисню при окисненні вуглеводів (дихальний коефіцієнт) становить(ккал):

1) 4,7; 2) 4,8; 3) 5,06; 4) 5,3.

13. Середня величина основного обміну у дорослої людини (ккал на 1 кг маси тіла за 1 год):

1) 1; 2) 2; 3) 3; 4) 4.

14. У жінок основний обмін нижчий, ніж у чоловіків, на (%):

1) 10–15; 2) 20–25; 3) 30–35; 4) 40–45.

15. Які гормони є активаторами реабсорбції іонів в ниркових каналцях?

1) альдостерон; 2) вазопресин; 3) паратгормон; 4) тироксин.

16. Що є причиною розвитку нецукрового діабету?

1) недостатня секреція інсуліну; 2) недостатня секреція глюкагону;  
3) недостатня секреція вазопресину; 4) недостатня секреція альдостерону.

17. Після видалення щитоподібної залози у хворого з'явилися судоми. Яка структура була пошкоджена під час операції?

1) паращитоподібна залоза; 2) нижній гортанний нерв;  
3) нижня гортанна артерія; 4) блукаючий нерв; 5) симпатичний стовбур.

18. Який із перерахованих гормонів взаємодіє з цитоплазматичними рецепторами:

1) адреналін; 2) вазопресин; 3) кортизол; 4) глюкагон; 5) тироксин.

19. Після споживання їжі, багатой на вуглеводи, проведено біохімічний аналіз у здорової людини на наявність глюкози, рівень якої становив 8,0ммоль×л. Вказати, секреція якого гормону буде збільшена в даному випадку:

1) глюкагону; 2) адреналіну; 3) вазопресину; 4) інсуліну; 5) кортизолу.

20. При обстеженні новонародженої здорової дитини частота сечовиділень досягає 15-20 разів на добу, при цьому питома вага сечі низька – 1,004-1,008, кількість цукру у крові становить 4,5 ммоль/л. Вказати, за рахунок яких гормонів створюється цей стан у новонародженого:

1) надмірне виділення альдостерону; 2) надмірне виділення вазопресину; 3) недостатнє виділення вазопресину; 4) надмірне виділення реніну; 5) недостатнє виділення натрійуретичного фактору.

21. При обстеженні чоловіка 60-ти років виявлено збільшення розмірів окремих частин тіла – нижньої щелепи, носа, язика, стопи, проміжки між зубами нижньої щелепи. Найбільш вірогідною причиною такого стану у обстежуваного може бути гіперфункція таких гормонів:

1) глюкагону; 2) тестостерону; 3) соматотропну; 4) інсуліну; 5) тироксину.

22. До лікаря звернулася мати, син якої за літо виріс на 18 см. При обстеженні хлопця 12 років: зріст 180 см, вага 68 кг. З порушенням діяльності якої ендокринної залози це зв'язано?

1) епіфіза; 2) щитоподібної; 3) статевих; 4) надниркових; 5) гіпофіза.

23. Хворий Н., 45 років пред'являє скарги на слабкість, швидку стомлюваність, відсутність апетиту, схуднення, болі в животі. При об'єктивному дослідженні: шкіра і видимі слизисті бронзового забарвлення, артеріальний тиск понижений. З ураженням якого органу можна пов'язати виникнення подібних симптомів?

1) епіфіза; 2) гіпофіза; 3) надниркових залоз;

4) яєчників; 5) підшлункової залози.

24. Хворий А., 39 років скаржиться на надмірне виділення сечі (добовий діурез складає 22 л в добу). Вміст цукру в крові знаходиться в межах норми. З порушенням вироблення якого гормону пов'язане дане захворювання?

1) інсуліну; 2) вазопресину; 3) глюкагону;

4) альдостерону; 5) паратгормону.

25. Яка зміна біохімічного складу крові спостерігається при передозуванні інсуліну?

1) підвищення рівня цукру; 2) підвищений вміст кальцію; 3) зниження рівня фосфору;

4) пониження рівня цукру; 5) пониження вмісту хрому.

26. Вплив інсуліну на білковий обмін:

1) активує синтез білків і нуклеїнових кислот;

2) пригнічує синтез білків і нуклеїнових кислот;

3) знижує проникність мембран для амінокислот;

4) активує перетворення амінокислот в глюкозу.

5) активує перетворення амінокислот в ліпіди.

27. Чим регулюється виділення інсуліну?

1) соматоліберином; 2) соматотропним гормоном;

3) глюкагоном; 4) соматостатином; 5) ЦНС.

28. Які гормони діють на генетичний апарат клітини?

1) білкової природи;

2) пептидної природи;

- 3) гормони – похідні амінокислот;
- 4) стероїдної природи;
- 5) поліпептидної природи.

29. *Вплив інсуліну на вуглеводний обмін:*

- 1) активує проходження глюкози через мембрани клітин;
- 2) пригнічує глюकोкіназу;
- 3) пригнічує глікогенсинтетазу;
- 4) активує глюконеогенез;
- 5) пригнічує проходження глюкози через мембрани клітин.

30. *Вплив катехоламінів на ліпідний обмін:*

- 1) пригнічують тканинну ліпазу і вихід жиру з депо;
- 2) активують тканинну ліпазу і вихід жиру з депо;
- 3) пригнічують окиснення ліпідів;
- 4) стимулюють перетворення жирів у вуглеводи;
- 5) стимулюють перетворення жирів у білки.

31. *Функції паратгормону:*

- 1) сприяє відкладанню кальцію в кістах і зменшенню його вмісту в крові;
- 2) сприяє резорбції кальцію з кісток і збільшенню його вмісту в крові;
- 3) стимулює зворотну реабсорбцію фосфатів в нирках;
- 4) стимулює реабсорбцію натрію в нирках;
- 5) гальмує реабсорбцію натрію в нирках.

32. *Вплив йодотиронінів на вуглеводний обмін:*

- 1) активують розщеплення глікогену;
- 2) пригнічують всмоктування вуглеводів з кишечника;
- 3) пригнічують розщеплення глікогену;
- 4) пригнічують глюконеогенез;
- 5) активують синтез глікогену.

33. *Глюкокортикоїди підвищують рівень глюкози в крові шляхом активації:*

- 1) глікогенезу; 2) глікогенолізу;
- 3) глюконеогенезу; 4) ектогенезу; 5) гліколізу.

34. *З чого синтезуються кетоніві тіла в печінці?*

- 1) бутирил-КоА; 2) ацил-КоА; 3) ацетил-КоА; 4) пропіоніл-КоА; 5) сукциніл-КоА.

35. *Тварини, які набули здатності витримувати значні коливання температури тіла називаються:*

- 1) пойкилотермні; 2) холоднокровні;
- 3) гомойотермні; 4) теплокровні.

36. *За рахунок скорочення м'язів утворюється теплота, що зігріває тіло. Цей механізм називається:*

- 1) термогенез; 2) тепловіддача; 3) конвекція; 4) теплопроведення.

37. *Механізм теплорегуляції за якого теплота завжди переходить від більш нагрітого тіла до менш нагрітого, називається:*

- 1) термогенез; 2) тепловіддача; 3) конвекція; 4) теплопроведення.

38. *Усі процеси, що безпосередньо спрямовані на підтримання температури тіла, прийнято ділити на такі групи:*

- 1) теплотворення; 2) тепловіддача; 3) термогенез; 4) усі відповіді правильні.

39. *Порушення балансу між утворенням теплоти в організмі та її втратою через поверхню тіла у діапазоні нижчих за норму називається:*

1) гіпотермія; 2) гіпертермія; 3) нормотермія; 4) гарячка.

40. *Стан, коли утворена в організмі теплота не встигає виходити за його межі, що призводить до перегрівання тіла, називається:*

1) гіпотермія; 2) гіпертермія; 3) нормотермія; 4) гарячка.

41. *Стан організму, якому також властива висока температура тіла, але відрізняється від гіпертермії іншим механізмом розвитку називається:*

1) гіпотермія; 2) нормотермія; 3) гарячка, лихоманка, жар; 4) правильної відповіді немає

42. *Причиною гарячки є:*

1) інфекційні захворювання; 2) запальні процеси;

3) патологічні процеси; 4) всі відповіді правильні.

43. *При якій температурі тіла настає теплова смерть:*

1)  $39^{\circ}\text{C}$ ; 2)  $40^{\circ}\text{C}$ ; 3) понад  $42^{\circ}\text{C}$ ; 4) правильної відповіді немає.

44. *Органи виділення виводять з організму кінцеві продукти обміну:*

1) білків; 2) вуглеводів; 3) ліпідів; 4) всі відповіді правильні.

45. *Підвищення в плазмі крові вмісту  $\text{K}^{+}$  називають:*

1) гіперкаліємія; 2) гіпотермія; 3) гіпертермія; 4) нормотермія.

46. *Гормон кори надниркових залоз, який посилює реабсорцію  $\text{Na}^{+}$  разом з  $\text{Cl}^{-}$  і секрецію  $\text{K}^{+}$  називають:*

1) альдостерон; 2) атріопептин; 3) паратирин; 4) еритропоетин.

47. *Гормон, який гальмує реабсорцію  $\text{Na}^{+}$  каналцями нефрона, посилюючи його виведення з організму, називають:*

1) альдостерон; 2) атріопептин; 3) паратирин; 4) еритропоетин.

48. *Гормон, що синтезується і виділяється в кров паращитоподібною залозою, регулює рівень кальцію в крові, посилюючи його реабсорбцією в ниркових каналцях і кишках, називають:*

1) альдостерон; 2) атріопептин; 3) паратирин; 4) еритропоетин.

49. *Гормон глікопротеїнової природи, який стимулює вироблення еритроцитів кістковим мозком, називають:*

1) альдостерон; 2) атріопептин; 3) паратирин; 4) еритропоетин.

50. *Перетворення якого вітаміну відбувається в нирках перетворенням однієї з форм на активну його форму?*

1) Д; 2) В; 3) Е; 4) С.

51. *У людей адаптованих до дії високої зовнішньої температури, посилене потовиділення не супроводжується втратою з потом великої кількості хлориду натрію завдяки дії одного з гормонів:*

1) альдостерону; 2) кортизолу; 3) вазопресину; 4) тироксину; 5) натрійуретичного.

52. *Який гормон регулює сталість концентрації іонів калію та натрію у внутрішньому середовищі організму?*

1) вазопресину; 2) кортизолу; 3) альдостерону; 4) тироксину; 5) натрійуретичного.

53. *Який гормон регулює високий тиск в мальпігієвому клубочку нефрона?*

1) альдостерон; 2) ренін; 3) вазопресин; 4) тироксин; 5) натрійуретичний.

54. *Яку роль відіграє у системі виділення передсердний натрійуретичний пептид?*

1) зменшує виведення натрію з сечею; 2) збільшує виведення натрію з сечею; 3) зменшується діурез та збільшується вміст циркулюючої крові; 4) збільшується діурез, що призводить до зменшення об'єму циркулюючої крові; 5) виділяє з організму продукти метаболіту.

55. *Жировому переродженню печінки запобігають ліпотронні речовини. Які з нижчеперерахованих речовин відносяться до них?*

1) метіонін; 2) холестерин; 3) білірубін; 4) гліцин; 5) глюкоза.

56. *На початкових стадіях синтезу холестерину з ацетил-КоА утворюється:*

1) малінова кислота; 2) мевалонова кислота;  
3) фосфатидна кислота; 4) молочна кислота; 5) піровиноградна кислота.

57. *Гормон, що пригнічує ліполіз у жировій тканині:*

1) інсулін; 2) адреналін; 3) глюкагон; 4) тироксин; 5) кортикотропін.

58. *Емульгування жиру в кишечнику відбувається під впливом:*

1) ненасичених жирних кислот; 2) насичених жирних кислот;  
3) жовчних кислот; 4) бікарбонатів; 5) фосфатів.

59. *Наслідками гіперкетонемії є наступні стани:*

1) жирове переродження печінки; 2) ацидоз; 3) загальне ожиріння;  
4) виснаження; 5) атеросклероз.

60. *Холестерин виконує в організмі наступні функції, крім:*

1) входить до складу клітинних мембран; 2) субстрат для синтезу жовчних кислот;  
3) субстрат для синтезу вітаміну D<sub>3</sub>; 4) є джерелом енергії;  
5) субстрат для синтезу стероїдних гормонів.

61. *У дитини, яка тривалий час харчувалася продуктами рослинного походження, спостерігається затримка росту, анемія, ураження печінки, нирок, почервоніння шкіри, волосся. Причиною такого стану є:*

1) недостатність ліпідів в продуктах харчування;  
2) недостатність незамінних амінокислот в продуктах харчування;  
3) недостатність вуглеводів в продуктах харчування;  
4) недостатність макроелементів в продуктах харчування;  
5) недостатність жирів в продуктах харчування.

62. *Який із наступних шляхів обміну вуглеводів стимулюється у печінці під час відпочинку після інтенсивної фізичної роботи?*

1) гліколіз; 2) глікогеноліз; 3) розпад глікогену до глюкози; 4) глюконеогенез із лактату;  
5) глюконеогенез із амінокислот.

63. *Який із наступних шляхів обміну вуглеводів не стимулюється у печінці під час відпочинку після інтенсивної фізичної роботи?*

1) глікогенез; 2) глюконеогенез; 3) гліколіз; 4) окисне декарбоксилювання пірувату;  
5) цикл трикарбонових кислот.

64. *За 6-12 годин повного голодування концентрація глюкози в крові здорової людини утримується в межах норми головним чином завдяки:*

1) глюконеогенезу із амінокислот;  
2) глюконеогенезу із молочної кислоти;  
3) розщепленню до вільної глюкози глікогену м'язів;



- 4) розщепленню до вільної глюкози глікогену печінки;  
 5) перетворенню в глюкозу жирів.
65. Печінка утилізує жирні кислоти всіма наступними шляхами, окрім:  
 1) синтезу триацилгліцеридів; 2) синтезу фосфоліпідів і гліколіпідів;  
 3) окиснення до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ ; 4) утворення і секреції в кров кетонових тіл;  
 5) секреції у кров вільних жирних кислот.
66. Жирове переродження печінки при голодуванні і цукровому діабеті розвивається тому, що у гепатоцитах:  
 1) знижується окислення жирних кислот; 2) знижується утворення із жирних кислот кетонових тіл; 3) знижується синтез триацилгліцеринів;  
 4) знижується утворення ліпопротеїнів дуже високої густини (ЛПВГ);  
 5) збільшується надходження жирних кислот із жирової тканини.
67. Холестерин використовується у печінці за всіма наступними напрямками, крім:  
 1) синтезу жовчних кислот;  
 2) включення в мембрани клітин печінки;  
 3) секреції в складі жовчі у кишківник;  
 4) секреції у кров і через нирки в сечу;  
 5) включення у ліпопротеїни і транспорт до позапечінкових тканин.
68. Скільки мілілітрів ендогенної води утворюється в організмі людини за добу:  
 1) 50; 2) 100; 3) 200; 4) 350; 5) 500.
69. Одним із чинників розвитку подагри є надлишкове надходження в організм:  
 1) міді; 2) молібдену; 3) магнію; 4) марганцю; 5) селену.
70. Провідна роль в регуляції обміну глюкози в організмі людини належить:  
 1) тестостерону; 2) глюкагону; 3) норадреналіну; 4) паратгормону.
71. Яку функцію мінеральні солі не відіграють в організмі людини?  
 1) джерело енергії; 2) надають кістковій тканині твердості;  
 3) підтримують постійний склад крові; 4) приймають участь у зсіданні крові.
72. Як називаються стан організму, що виникає внаслідок відсутності вітамінів в організмі?  
 1) гіпервітаміноз; 2) гіповітаміноз; 3) авітаміноз; 4) голодування.
73. Назвіть жиророзчинний вітамін:  
 1) вітамін А; 2) вітамін В; 3) вітамін С; 4) вітамін  $\text{B}_{12}$ .
74. Який вітамін необхідний для нормального кровотворення у людини?  
 1) вітамін А; 2) вітамін В; 3) вітамін С; 4) вітамін  $\text{B}_{12}$ .
75. Жировий обмін у людини здійснюється за допомогою органів:  
 1) печінка; 2) ротова порожнина; 3) нирок; 4) серця.
76. У людини жировий обмін відбувається за допомогою:  
 1) легенів; 2) кишечника; 3) нирок; 4) стравоходу.
77. При нестачі вітаміну  $\text{B}_1$  в організмі людини відбувається:  
 1) порушення діяльності нервової системи; 2) виникнення курячої сліпоті;  
 3) виникнення цинги; 4) розвиток рахіту.
78. Які речовини можуть запасатись в тілі людини?  
 1) жири; 2) білки; 3) вуглеводи; 4) нуклеїнові кислоти.
79. Гіповітаміноз у людини – це:

1) підвищення вмісту певного вітаміну в організмі;  
2) знижений вміст певного вітаміну в організмі; 3) відсутність якогось вітаміну в організмі; 4) наявність кількох вітамінів в організмі.

*80. Гіпервітаміноз – це:*

1) підвищення вмісту певного вітаміну в організмі;  
2) знижений вміст певного вітаміну в організмі;  
3) відсутність якогось вітаміну в організмі; 4) наявність кількох вітамінів в організмі.

*81. Авітаміноз у людини – це:*

1) підвищення вмісту певного вітаміну в організмі; 2) знижений вміст певного вітаміну в організмі; 3 - відсутність якогось вітаміну в організмі; 4) наявність кількох вітамінів в організмі.

*82. Вітаміни є:*

1) нетривкими сполуками, під час нагрівання більшість з них руйнується;  
2) нетривкими сполуками, під час нагрівання вони не руйнується;  
3) леткими речовинами; 4) стійкими сполуками;

*83. Вітамін Н – це:*

1) К; 2) В; 3) РР; 4) Е.

*84. Нікотинова кислота – це:*

1) філохінон; 2) токоферол; 3) біотин; 4) ретинол.

*85. Добова потреба людини у вітамінах коливається від:*

1) кількох грамів ( вітамін Е, D);  
2) мікрограмів до десятків міліграмів ( вітамін D, В );  
3) 10 г ( вітамін А, С );

*86. Лише деякі вітаміни синтезуються мікрофлорою кишок, всмоктуються в кров і введення їх в організм здорової людини із зовні не потрібне. Це такі вітаміни як:*

1) К; 2) В<sub>6</sub>; 3) В<sub>12</sub>; 4) Н.

*87. Роль вітамінів полягає в тому, що вони входять як складова частина до:*

1) білкових молекул;  
2) молекул багатьох ферментів, їх коферментів;  
3) багатьох ферментів, і здійснюють регуляцію метаболізму.

*88. Вітаміни:*

1) не є джерелом енергії чи будівельним матеріалом для організму, як білки, ліпіди чи вуглеводи;  
2) є джерелом енергії чи будівельним матеріалом для організму, як білки, ліпіди чи вуглеводи;

3) є дуже нетривкими сполуками, під час нагрівання більшість із них руйнується;

*89. Бере участь у синтезі зорових пігментів, забезпечує нормальний ріст, розвиток і розмноження організмів:*

1) вітамін В; 2) філохінон; 3) ретинол; 4) вітамін Е.

*90. Добова потреба вітаміну С:*

1) 2-3мкг; 2) 1-3мг; 3) 40-50мг; 4) 10-15мг.

*91. Добова потреба вітаміну Е:*

1) 10-12мг (15 МО); 2) 2-3мкг; 3) 10-15мг; 4) 40-50мг.

92. Група вітамінів і деякі фізіологічно активні речовини утворюють:

- 1) авітамінози; 2) мікроелементи;
- 3) антиоксидантну систему; 4) антидіуретичний механізм.

93. Функція аскорбінової кислоти:

- 1) бере участь в окисно-відновних процесах; підвищує стійкість організму до інфекцій;
- 2) регулює обмін кальцію і фосфору;
- 3) регулює кровотворення; є коферментом ферментів метаболізму нуклеїнових кислот;
- 4) бере участь у синтезі протромбіну, підтримує нормальне згортання крові.

94. Біотин виконує таку функцію:

- 1) бере участь у синтезі протромбіну, підтримує нормальне згортання крові;
- 2) регулює обмін кальцію і фосфору;
- 3) бере участь в окисно-відновних процесах; підвищує стійкість організму до інфекцій;
- 4) кофермент ферментів, що здійснюють перенесення CO<sub>2</sub>.

95. Ергокальциферол – це вітамін:

- 1) B<sub>6</sub>; 2) C; 3) D<sub>2</sub>; 4) B<sub>2</sub>.

96. Функція ергокальциферолу:

- 1) бере участь в окисно-відновних процесах; підвищує стійкість організму до інфекцій;
- 2) кофермент ферментів, що здійснюють перенесення CO<sub>2</sub>;
- 3) регулює обмін кальцію і фосфору;
- 4) регулює кровотворення; є коферментом ферментів метаболізму нуклеїнових кислот.

97. Вітамін H належить до:

- 1) біотину; 2) рибофлавіну; 3) філохінолу; 4) тіаміну.

98. Нікотинова кислота:

- 1) регулює обмін кальцію і фосфору;
- 2) бере участь у процесах дихання клітин, регулює роботу травного каналу;
- 3) регулює кровотворення; є коферментом ферментів метаболізму нуклеїнових кислот;
- 4) впливає на синтез нуклеїнових кислот, стимулює поділ клітин, процеси кровотворення.

99. Пантотенова кислота бере участь у:

- 1) в окисно-відновних процесах; підвищує стійкість організму до інфекцій;
- 2) у процесах дихання клітин, регулює роботу травного каналу;
- 3) у синтезі ацетилхоліну, жирних кислот, стероїдних гормонів;
- 4) у синтезі зорових пігментів.

100. Основна функція піродоксину:

- 1) впливає на кровотворення, входить до складу ферментів, що регулюють обмін амінокислот;
- 2) бере участь в обміні білків, ліпідів;
- 3) бере участь в окисно-відновних процесах; підвищує стійкість організму до інфекцій;

4) бере участь у синтезі ацетилхоліну, жирних кислот, стероїдних гормонів.

*101. Рибофлавін:*

- 1) впливає на розвиток плода і ріст дитини;
- 2) входить до складу флавінових ферментів, які беруть участь в окисних реакціях;
- 3) стимулює поділ клітин;
- 4) підтримує нормальне згортання крові.

*102. Токоферол:*

- 1) виявляє антиоксидантні властивості, підтримує репродуктивну функцію;
- 2) регулює кровотворення;
- 3) регулює обмін кальцію і фосфору;
- 4) підвищує стійкість організму до інфекцій.

*103. Філохінон:*

- 1) бере участь в синтезі протромбіну, підтримує нормальне згортання крові;
- 2) бере участь у синтезі ацетилхоліну, жирних кислот, стероїдних гормонів;
- 3) регулює обмін кальцію і фосфору;
- 4) регулює кровотворення. Є коферментом ферментів метаболізму нуклеїнових кислот.

*104. Впливає на синтез нуклеїнових кислот, стимулює поділ клітин, процеси кровотворення:*

- 1) тіамін; 2) фолієва кислота; 3) біотин; 4) філохінон.

*105. Регулює кровотворення, є коферментом ферментів метаболізму нуклеїнових кислот:*

- 1) філохінон; 2) фолієва кислота; 3) ціанокобаламін; 4) біотин.

*106. Вітамін К – це:*

- 1) ціанокобаламін; 3) нікотинова кислота; 2) біотин; 4) філохінон.

*107. Вітамін С – це:*

- 1) фолієва кислота; 2) нікотинова кислота; 3) аскорбінова кислота; 4) ретинол.

*108. При якій дієті підвищується потреба у вітаміні В<sub>6</sub>?*

- 1) білковій; 2) вуглеводневій;
- 3) при вживанні великої кількості клітковини;
- 4) ліпідній; 5) при вживанні великої кількості крохмалю.

*109. Пацієнт скаржиться на втрату апетиту, головний біль, поганий сон. Об'єктивно спостерігаються гіперкератоз, запалення очей, випадання волосся, загальне виснаження організму. З анамнезу відомо, що хворий тривалий час вживав рибацький жир. Що можна запідозрити?*

- 1) гіпервітаміноз вітаміну D; 2) гіповітаміноз вітаміну D;
- 3) гіпервітаміноз вітаміну А; 4) гіповітаміноз вітаміну А;
- 5) гіпервітаміноз вітаміну F.

*110. Хворий скаржиться на втрату здатності розрізняти предмети в сутінках. При огляді хворого відзначено лущення шкіри, посилене її ороговіння, кон'юнктивіт і ксерофтальмію. Які причини такого стану?*

- 1) гіпервітаміноз вітаміну D; 2) гіповітаміноз вітаміну D;
- 3) гіпервітаміноз вітаміну А; 4) гіповітаміноз вітаміну А;
- 5) гіпервітаміноз вітаміну Е.

*111. Прояви К-гіповітамінозу:*

- 1) тромбози; 2) підшкірні крововиливи;
- 3) підвищене згортання крові; 4) випадання зубів; 5) дерматити.

*112. Мати немовляти скаржиться на поганий сон дитини, плаксивість, дратівливість, потіння, облісіння потилиці. Яке захворювання можна припустити?*

- 1) цингу; 2) рахіт; 3) бері-бері; 4) пелагру; 5) анемію Аддісона-Бірмера.

*113. Де в організмі утворюються активні форми вітаміну D?*

- 1) у печінці і нирках; 2) ц печінці і підшлунковій залозі;
- 3) у мозку і нирках; 4) у печінці і мозку; 5) у печінці і м'язах.

*114. В експериментальних тварин, яких утримували на спеціальній дієті, спостерігаються м'язова дистрофія, жирова інфільтрація печінки, дегенерація спинного мозку, дегенеративні зміни репродуктивних органів. Гіпо- чи гіпервітаміноз якого вітаміну можна запідозрити?*

- 1) гіповітаміноз вітаміну А; 2) гіпервітаміноз вітаміну А; 3) гіповітаміноз вітаміну Е;
- 4) гіпервітаміноз вітаміну Е; 5) гіповітаміноз вітаміну F.

*115. Біологічна роль вітаміну B<sub>5</sub>:*

- 1) бере участь у тканинному диханні;
- 2) бере участь у трансамінуванні амінокислот;
- 3) бере участь у декарбоксілюванні амінокислот;
- 4) бере участь в ізомеризації амінокислот;
- 5) бере участь у метилуванні субстратів.

*116. Які вітаміни синтезуються в організмі людини?*

- 1) B<sub>5</sub>, D<sub>3</sub>, B<sub>12</sub>; 2) B<sub>5</sub>, D<sub>3</sub>, А; 3) B<sub>5</sub>, B<sub>10</sub>, B<sub>3</sub>; 4) B<sub>1</sub>, С, А; 5) Р, D<sub>3</sub>, А.

*117. Хворий скаржиться на загальну м'язову слабкість, болі в ділянці серця. При об'єктивному огляді виявлені запальні процеси слизової оболонки язика і губ, кератит, васкуляризацію рогівки. Гіпо- чи гіпервітаміноз якого вітаміну може викликати такий стан?*

- 1) гіпервітаміноз вітаміну А; 2) гіповітаміноз вітаміну А;
- 3) гіпервітаміноз вітаміну B<sub>2</sub>; 4) Гіповітаміноз вітаміну B<sub>2</sub>;
- 5) Гіповітаміноз вітаміну С.

*118. Хворий скаржиться на схуднення, загальну слабкість, задишку, болі в серці, кровоточивість ясен, розхитування і випадання зубів. Дефіцит якого вітаміну в організмі має місце?*

- 1) вітаміну РР; 2) вітаміну B<sub>1</sub>; 3) вітаміну B<sub>2</sub>; 4) вітаміну С; 5) вітаміну К.

**КОРОТКИЙ ДОВІДНИК ГОРМОНІВ З УРАХУВАННЯМ  
МІСЦЯ ЇХ ВИРОБЛЕННЯ І ФУНКЦІЇ**

<i>Назва гормону</i>	<i>Місце вироблення</i>	<i>Функція</i>
<i>Адреналін</i>	Мозкова речовина наднирників	Підвищує скоротливість і збудливість міокарду, збільшує частоту серцевих скорочень і серцевий викид; підвищує артеріальний тиск.
<i>Адренокортико-тропний гормон</i>	Передня частка гіпофіза	Активує глюкокортикоїдну та андрогенну функцію, виконує провідну роль у розвитку адаптаційного синдрому, сприяє депонуванню глікогену в м'язах.
<i>Альдостерон</i>	Наднирники (клубочкова зона)	Підсилює реабсорбцію натрію в дистальних канальцях нефрона, сприяє виділенню іонів калія, водню, приймає участь в регуляції водно-сольового обміну і кислотно-лужної рівноваги.
<i>Антидіуретичний гормон (АДГ)</i>	Задня частка гіпофіза	Регулює зворотне всмоктування води з ниркових канальців.
<i>Андроген</i>	Сітчаста зона наднирників	Під впливом андрогенів відбувається розвиток статевих органів, вторинних статевих ознак (ріст волосся, розвиток гортані і ін.).
<i>Вазопресин</i>	Гіпоталамус	Стимулює реабсорбцію води і гальмує реабсорбцію іонів калію, натрію і хлоридів з первинної сечі; викликає скорочення гладеньких м'язів, кровоносних судин, у великих дозах підвищує артеріальний тиск.
<i>Гестагени</i>	Сітчаста зона наднирників	Забезпечує нормальний перебіг вагітності.
<i>Глюкагон</i>	Ацидофільні інсулоцити ( $\alpha$ -клітини острівців підшлункової залози)	Бере участь в реакціях вуглеводного обміну; підсилює глюкогеноліз в печінці, знижує чутливість тканин до інсуліну, підвищує вміст цукру в крові.
<i>Інсулін</i>	Базофільні інсулоцити $\beta$ -клітини острівців підшлункової залози)	Регулює вуглеводний, жировий, білковий і водно-сольовий обмін. Знижує вміст цукру в крові, пригнічує глюконеогенез.
<i>Інтермедії</i>	Гіпофіз (проміжна частина)	Сприяє біосинтезу і внутріклітинному перерозподілу пігментів; посилює збудливість ЦНС; активує палички і колби сітківки, покращує адаптацію очей до темноти.
<i>Кальцитонін</i>	Щитоподібна залоза	Гальмує процеси резорбції, демінералізації кісток; є регулятором кальцієвого обміну, антагоністом паратгормону.
<i>Катехоламіни</i>	Параганглії	Підтримують тонус симпатичної системи і мають судиннозвужуючі властивості.

<b>Кортизол</b>	Пучкова зона наднирників	Стимулює глюконеогенез, метаболізм білків, мобілізацію жиру з депо, виведення калію і води з організму і затримку натрію; пригнічує лімфопоез і утворення антитіл.
<b>Кортикостерон, дезоксикостерон</b>	Наднирники (пучкова зона)	Біологічна дія на обмін речовин менш виражена, ніж у кортизола; активніше впливає на водно-сольовий обмін.
<b>Люліберин</b>	Гіпоталамус	Стимулює вироблення лютеїнізуючого гормону гіпофіза.
<b>Лютеїнізуючий гормон</b>	Передня частка гіпофіза	Стимулює секрецію естрогену, ріст фолікулів, необхідний для дозрівання жовтого тіла; стимулює розвиток гландулоцитів і секрецію тестостерона; діє на різні андрогенчутливі клітини чоловічого організму, стимулюючи їх функціональну активність.
<b>Меланоліберин</b>	Гіпоталамус	Активує меланоцитостимулювальну функцію гіпофіза.
<b>Меланостатин</b>	Гіпоталамус	Пригнічує меланостимулювальну функцію гіпофіза.
<b>Мелатонін</b>	Шишкоподібне тіло	Регулює добову і сезонну активність організму, надає пригнічуючу дію на статеві залози, активізує ділення пігментних клітин шкіри.
<b>Норадреналін</b>	Мозкова речовина наднирників	Підвищує скоротливість і збудливість міокарду; дещо знижує частоту серцевих скорочень і серцевий викид; підвищує тонус м'язів бронхів.
<b>Окситоцин</b>	Задня частка гіпофіза	Стимулює скорочення матки, впливає на тонус гладких м'язів шлунково-кишкового тракту, жовчного і сечового міхура.
<b>Паратгормон</b>	Паращито-подібні залози	Дія на кістки: викликає збільшення кількості остеокластів і підвищення їх метаболічної активності; стимулює метаболічну активність остеоцитів; пригнічує утворення кісткової тканини остеобластами; діє на нирки (підвищує реабсорбцію кальцію і зменшує реабсорбцію фосфатів в звивистих каналцях); діє на кишечник (підвищує всмоктування кальцію).
<b>Прогестерон</b>	Яєчники	Сприяє нормальному проходженню вагітності; гальмує проліферацію і стимулює секреторні процеси в ендометрії; стимулює розвиток молочних залоз.
<b>Пролактин</b>	Передня частка гіпофіза	Стимулює утворення молока, лактацію; підтримує функціональну активність жовтого тіла.
<b>Пролактоліберин</b>	Гіпоталамус	Стимулює вироблення гонадотропних гормонів гіпофіза.
<b>Серотонін</b>	Епіфіз	Викликає звуження артеріол, підсилює перистальтику кишечника і здійснює антидіуретичну дію.
<b>Соматоліберин</b>	Гіпоталамус	Стимулює вироблення соматотропного гормону гіпофіза.

<b>Соматостатин</b>	Гіпоталамус	Пригнічує вироблення соматотропного гормону гіпофіза.
<b>Соматостатин</b>	$\delta$ -клітини підшлункової залози	Має гальмуючу дію на внутрішньо- і зовнішньо-секреторну активність підшлункової залози.
<b>Соматотропний гормон</b>	Гіпофіз	Діє на генетичний апарат соматичних клітин стимулюючи синтез білка і їх кінетичну активність; будучи основним регулятором росту і розвитку тканин організму здійснює вплив на вуглеводний, жировий, білковий і мінеральний обмін.
<b>Тестостерон</b>	Яєчко	Стимулює розвиток первинних і вторинних статевих ознак, активує сперматогенез; у жінок здійснює вірілізуючу дію; впливає на розвиток скелета, а також на жировий і водно-сольовий обмін.
<b>Тиреотропін</b>	Гіпоталамус	Стимулює вироблення тиреотропного гормону гіпофіза.
<b>Тиреотропний гормон</b>	Передня частина гіпофіза	Стимулює пластичні та трофічні процеси, накопичення йоду тиреоцитами, активує процеси йодування тирозину і ферментативного розщеплювання тиреоглобуліну, підвищуючи секрецію тироксину і трийодтироніну.
<b>Тирозин, Т-активін, тимоген, тимарин</b>	Вилочкова залоза	Ці гормони є стимуляторами імунних процесів.
<b>Трийодтиронін</b>	Щитоподібна залоза	Здійснює ту ж дію, що і тироксин, але ефект в 5-6 разів вищий.
<b>Тироксин (тетрайодтиронін)</b>	Щитоподібна залоза	Підвищує загальний обмін речовин в організмі, підсилює азотний обмін та теплообмін, прискорює витрачання білків, жирів і вуглеводів; підсилює виділення води і калію з організму, діяльність надниркових, статевих і молочних залоз; здійснює вплив на формування скелету, прискорює ріст кісток і окостеніння епіфізарних хрящів.
<b>Тирокальцитонін</b>	Щитоподібна залоза	Будучи антагоністом гормону паращитоподібних залоз, гальмує резорбцію кісткової тканини, одночасно зменшує концентрацію кальцію і фосфору в крові.
<b>Фолліберин</b>	Гіпоталамус	Стимулює вироблення фоллікулостимулювального гормону гіпофізом
<b>Фолікуло-стимулювальний гормон</b>	Передня частина гіпофіза	Яєчник – стимулює ріст і дозрівання фолікулів; яєчко – активує сперматогенез; діє синергично з лютеїнізуючим гормоном.
<b>Хоріонний гонадотропін</b>	Плацента	Має подібну дію фолікулостимулювального гормону і пролактину гіпофіза; має велике значення для нормального розвитку вагітності, продовжуючи термін функціонування жовтого тіла.



<i><b>Хоріонний лактосомато- тропний гормон</b></i>	Плацента	Має виражену анаболічну дію, подібну дії гормону росту; важливий для нормального перебігу вагітності, розвитку молочних залоз; виділяється плацентою з 8-го тижня вагітності.
<i><b>Естроген (фоллікулін)</b></i>	Яєчники	Впливає на розвиток вторинних статевих ознак, дозрівання фолікулів, яйцеклітини; здійснює регуляцію менструального циклу.
<i><b>Естрадіол</b></i>	Яєчники	Стимулює ріст і розвиток жіночих статевих органів, підсилює збудливість матки, сприяє росту і дозріванню фолікулів; у чоловіків має антимаскулінну дію, має виражений анаболічний ефект, гальмує ріст кісток.
<i><b>Естріол</b></i>	Яєчники	Те ж, проте менш активний, ніж естрадіол і естрон.
<i><b>Естрон</b></i>	Яєчники	Те ж; менш активний, ніж естрадіол.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анатомия человека в 2 томах т. 1 / Под ред. М.Р. Сапина., М.: Медицина, 2003. – 375 с.
2. Анатомия человека / Под ред. С.С. Михайлова. М.: Медицина, 1999 – 658 с.
3. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
4. Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000. – 565 с.
5. Ганонг В.Ф. Фізіологія людини: пер. з англ. Підручник для студ. вузів. – Л.: Бак. – 2002. – 784 с.
6. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. Біохімія людини: Підручник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 736 с.
7. Эндокринологія / П.М. Боднар, О.М. Приступюк, О.В. Щербак та ін.; За ред. проф. П.М. Боднара. – К.: Здоров'я, 2002. – 512 с.
8. Ефимов А.С., Боднар П.Н., Зелинский Б. А. Эндокринология. — К.: Вища шк., 1983. – 320 с.
9. Кучеренко Н. Е., Германюк Я. Л., Васильев А. Н. Молекулярные механизмы гормональной регуляции обмена веществ. – К.: Вища шк., 1986. – 316 с.
10. Любимова З.В. и др. Возрастная физиология. В 2 ч. Ч. 1: Учебник / З.В. Любимова, Н.В. Маринова, А.А. Никитина. – М.: ВЛАДОС, 2004. – 304 с.
11. Начала физиологии. Учебник для вузов / Под ред. акад. А.Д. Ноздрачева. – С.-П.: Лань, 2001. – 1088 с.
12. Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д. Нормальная физиология: Учебник. – ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 696 с.
13. Основні поняття і визначення з курсу фізіології людини і тварин для студентів біологічних факультетів вищих навчальних закладів / М.Ю., Макарчук, В.О. Цибенко, О.М. Пасічніненко, Т.П. Ляшенко. – Київ: Фітосоціоцентр, 2003. – 144 с.
14. Пикалюк В.С., Шкуренко В.П., Кутя С.А. Органы внутренней секреции. Учебный практикум для студентов. – Издание 2-е, исправленное и дополненное. – Симферополь, 2005. – 96 с.
15. Плахтій П.Д. Фізіологія людини. Обмін речовин і енергозабезпечення м'язової діяльності: Навчальний посібник. – Київ: ВД «Професіонал», 2006 – 464.
16. Плиська О.І. фізіологія: Навч. посіб. – К.: Парламентське видавництво, 2004. – 362 с.
17. Потемкин В.В. Основы эндокринологии. – М., 1984.
18. Сапин М.Р., Брыскина З.Г. Анатомия и физиология детей и подростков. – М.: Академия, 2004. – 456 с.
19. Современный курс классической физиологии (избранные лекции) с приложением на компакт-диске / Под ред. Ю.В. Наточина, В.А. Ткачука. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 384 с.
20. Розен В.Б. Основы эндокринологии: Ученик. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Узд-во МГУ, 1994. – 384 с.

21. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс: Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – 656 с.
22. Чайченко Г.М., Цибенко В.О., Сокур В.Д. Фізіологія людини і тварин. – К.: Вища шк., 2003. – 463 с.
23. Шапаренко П.П., Смольський Л.П. Анатомія людини: у 2 томах. – Київ; Здоров'я, 2003. – Т.2. – 376с.
24. Фізіологія людини і тварин в таблицях та запитаннях (методичний посібник для самопідготовки). Навч. посіб. / Швайко С.Є., Дмитроца О.Р. – 2008. – 192 с.
25. Физиология эндокринной системы / под. ред. Дж. Гриффина и С. Охеды; пер. С англ.. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. – 496 с.